目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ---- 2
2.7.1.1 背景及び概観 ---- 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ---- 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ---- 5
2.7.1.4 付録 ---- 5

表 2.7.1-1 略号及び用語の定義一覧 ---- 2
表 2.7.1-2 血清中 KCB-1 濃度測定の定量分析法バリデーション結果 ---- 3
表 2.7.1-3 尿中 KCB-1 濃度測定の定量分析法バリデーション結果 ---- 4
表 2.7.1-4 血清中抗 KCB-1 抗体価測定の分析法バリデーション試験の結果 ---- 5

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した略号及び用語の定義を表 2.7.1-1 に示す。

**表 2.7.1-1 略号及び用語の定義一覧**

| 略号及び用語 | 省略していない表現及び定義 |
|---|---|
| bFGF | basic Fibroblast growth factor（塩基性線維芽細胞成長因子） |
| ELISA 法 | Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法） |
| Ig | Immunoglobulin（免疫グロブリン） |
| 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 | KCB-1 の歯周病適用時の治験コード、歯周病適用時の治験薬の総称 |

### 2.7.1.1 背景及び概観

トラフェルミン（遺伝子組換え）歯科用液剤（以下、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。また、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、生物薬剤学に関する試験は実施しなかった。

健康成人男子を対象に実施したトラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、KCB-1）の静脈内単回投与試験（1B-01）で、血清及び尿中 KCB-1 濃度並びに血清中抗 KCB-1 抗体価（IgA、IgE、IgG、IgM）を酵素免疫測定法（ELISA 法、Enzyme-linked immunosorbent assay）により測定した。

辺縁性歯周炎患者を対象に実施した KCB-1D の探索的試験（1D-01）、用量反応試験（1D-02）及び臨床薬理試験（1D-04）では、血清中 KCB-1 濃度及び血清中抗 KCB-1 抗体価（IgG）を ELISA 法により測定した。検証的試験（1D-03 及び 1D-05）では、血清中抗 KCB-1 抗体価（IgG）のみを ELISA 法により測定した。

本項では臨床試験に用いた血清及び尿中 KCB-1 濃度測定並びに血清中抗 KCB-1 IgG 抗体価測定に適用した分析法の概観とその成績特性について記述した。

1. 血清中 KCB-1 濃度測定に関する分析法バリデーション試験

血清中 KCB-1 濃度は 3 種類の市販ヒト塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF, basic Fibroblast growth factor）測定キットを用いた ELISA 法で測定した。1B-01 試験では [redacted] 社の測定キット（[redacted]）を、1D-01 試験及び 1D-02 試験では [redacted] 社の測定キット（[redacted]）を用い、定量下限はそれぞれ 0.010 ng/mL であった。1D-04 試験では、最初に定量下限が 0.010 ng/mL の測定キット（[redacted] 社 [redacted]）を用いて測定し、測定結果が定量下限未満であった検体は、更に定量下限が 0.001 ng/mL の高感度測定キット（[redacted] 社、[redacted]）を用いて測定した。各バリデーション試験の結果を表 2.7.1-2 に示す。

定量濃度範囲、日内再現性、日間再現性、凍結融解安定性及び保存安定性は、基準範囲内あるいは実用上問題ないと判断した。

表 2.7.1-2 血清中 KCB-1 濃度測定の定量分析法バリデーション結果

| 実験施設 | 科研製薬（株） | | |
|---|---|---|---|
| 適用した試験（資料番号） | 1B-01（5.3.3.1-1：参考資料） | 1D-01（5.3.5.1-1）<br>1D-02（5.3.5.1-2）<br>1D-04（5.3.3.2-1） | 1D-04（5.3.3.2-1） |
| 測定キット（販売会社） | [redacted] | | |
| 測定波長（nm） | | | |
| 対照波長（nm） | | | |
| 測定試料容量（μL） | 200 | 100 | 100 又は 150 |
| 定量濃度範囲（pg/mL） | 10～100 | 10～480 | 1～16 |
| 定量下限（ng/mL） | 0.010 | | 0.001 |
| 日内再現性 | | | |
| 真度（%） | 1.8～3.2 | 0.4～8.6 | -7.0～0.6 |
| 精度（%） | 1.9～5.0 | 2.4～12.4 | 2.8～4.3 |
| 日間再現性 | | | |
| 真度（%） | 1.9～5.2 | 0.2～3.2 | -3.3～5.3 |
| 精度（%） | 2.6～6.9 | 1.2～10.6 | 2.1～7.8 |
| 凍結融解安定性 | 5 回 | 4 回 | 4 回 |
| 保存安定性 | 2 ヵ月（-20℃） | 36 ヵ月（-20℃、-80℃） | 12 ヵ月（-20℃） |
| 試験番号（資料番号） | フィブラスト®スプレー 資料概要書 へ項（1.13.1.1） | SA[redacted]0209（5.3.1.4-1）<br>M[redacted]0201（5.3.1.4-2）<br>M[redacted]0111（5.3.1.4-3） | M[redacted]0105（5.3.1.4-4）<br>M[redacted]0101（5.3.1.4-5） |

2. 尿中 KCB-1 濃度測定に関する分析法バリデーション試験

尿中 KCB-1 濃度は、1B-01 試験で [redacted] 社の測定キット（[redacted]）を用いた ELISA 法で測定した。バリデーション試験の結果を表 2.7.1-3 に示す。

定量濃度範囲、日内再現性、日間再現性、凍結融解安定性及び保存安定性は、基準範囲内あるいは実用上問題ないと判断した。

**表 2.7.1-3 尿中 KCB-1 濃度測定の定量分析法バリデーション結果**

| | |
|---|---|
| 実験施設 | 科研製薬（株） |
| 適用した試験<br>（資料番号） | 1B-01<br>（5.3.3.1-1：参考資料） |
| 測定キット<br>（販売会社） | [redacted] |
| 測定波長（nm） | [redacted] |
| 対照波長（nm） | [redacted] |
| 測定試料容量（μL） | 200 [a)] |
| 定量濃度範囲（pg/mL） | 20～200 |
| 定量下限（ng/mL） | 0.020 |
| 日内再現性 | |
| 真度（%） | 5.3～7.2 |
| 精度（%） | 3.5～5.6 |
| 日間再現性 | |
| 真度（%） | 0.6～3.0 |
| 精度（%） | 2.8～6.2 |
| 凍結融解安定性 | 5 回 |
| 保存安定性 | 2 ヵ月（-20℃） |
| 試験番号（資料番号） | SA[redacted]0309（5.3.1.4-6：参考資料） |

a) 測定試料は Binding buffer（[redacted] vol%[redacted]を含む[redacted]）で[redacted] vol%尿となるように希釈した

3. 血清中抗 KCB-1 抗体価測定に関する分析法バリデーション試験

ヒト血清中抗 KCB-1 抗体価測定は、[redacted]。本法の妥当性についてバリデーション試験を行い検証した結果を表 2.7.1-4 に示す。

定量濃度範囲、日内再現性、日間再現性、凍結融解安定性及び保存安定性は、基準範囲内あるいは実用上問題ないと判断した。

**表 2.7.1-4 血清中抗 KCB-1 抗体価測定の分析法バリデーション試験の結果**

| | |
|---|---|
| 実験施設 | 科研製薬（株） |
| 測定方法 | ELISA 法 |
| 適用した試験（資料番号） | 1D-01（5.3.5.1-1）<br>1D-02（5.3.5.1-2）<br>1D-03（5.3.5.1-3）<br>1D-04（5.3.3.2-1）<br>1D-05（5.3.5.1-4） |
| 測定波長（nm） | 492 |
| 測定試料容量（μL） | 50 |
| 定量濃度範囲（ng/mL） | 40～1280 |
| 日内再現性<br>真度（%）<br>精度（%） | <br>-11.7～4.2<br>2.1～5.1 |
| 日間再現性<br>真度（%）<br>精度（%） | <br>-1.6～8.0<br>1.5～4.0 |
| 凍結融解安定性 | 4 回 |
| 保存安定性 | 16 ヵ月（-70℃） |
| 試験番号（資料番号） | T[redacted]0102（5.3.1.4-7）<br>T[redacted]0101（5.3.1.4-8） |

ヒト血清に抗 bFGF ウサギ IgG 抗体を添加して実施

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

### 2.7.1.4 付録

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 ---------- 2
2.7.2.1 背景及び概観 ---------- 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ---------- 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ---------- 10
2.7.2.4 特別な試験 ---------- 11
2.7.2.5 付録 ---------- 14

表 2.7.2-1 略号一覧 ---------- 2
表 2.7.2-2 用語の定義 ---------- 3
表 2.7.2-3 KCB-1 の薬物動態及び血清中 KCB-1 濃度推移を検討した治験の一覧 ------- 4
表 2.7.2-4 健康成人男子に静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1B-01 試験） -- 6
表 2.7.2-5 健康成人男子に静脈内投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ ------- 6
表 2.7.2-6 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-01 試験） ---------- 7
表 2.7.2-7 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-02 試験） ---------- 8
表 2.7.2-8 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-04 試験） ---------- 9
表 2.7.2-9 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ（1D-04 試験） ---------- 9
表 2.7.2-10 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-04 試験） ---------- 10

## 2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した略号を表 2.7.2-1 に、用語の定義を表 2.7.2-2 に示す。

**表 2.7.2-1 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 |
| bFGF | basic Fibroblast growth factor | 塩基性線維芽細胞成長因子 |
| $CL_{total}$ | Total body clearance | 全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration | 最高血中濃度 |
| GCP | Good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HPC | Hydroxypropylcellulose | ヒドロキシプロピルセルロース |
| ICH | International conference on harmonisaiton of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities / J | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| n | Number of subjects | 被験者数 |
| PT | Preferred term | MedDRA/J 基本語 |
| QTc | Corrected QT | 補正 QT |
| SOC | System organ class | MedDRA/J 器官別大分類 |
| $T_{1/2}$ | Half-life | 血中濃度半減期 |
| $T_{max}$ | Time of maximum drug concentration | 最高血中濃度到達時間 |
| Vc | Volume of the central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| Vd | Volume of distribution | 分布容積 |

表 2.7.2-2 用語の定義

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ | 投与 24 時間後までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 投与 t 時間後までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 投与∞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-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 |
| 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 |
| 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） |
| プラセボ群 | 1B-01 試験、1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験のプラセボを投与した投与群 |
| 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、不良肉芽組織の掻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 |
| 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 |

### 2.7.2.1 背景及び概観

トラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、KCB-1）の静脈内単回投与時の薬物動態を検討した治験及びトラフェルミン（遺伝子組換え）歯科用液剤（以下、KCB-1D）の歯槽骨欠損部単回投与時の血清中 KCB-1 濃度推移を検討した治験を表 2.7.2-3 に示す。

健康成人男子を対象とした静脈内単回投与試験（1B-01）では、KCB-1 の全身投与での薬物動態を検討した。

また、辺縁性歯周炎患者を対象とした探索的試験（1D-01）、用量反応試験（1D-02）、臨床薬理試験（1D-04）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、有効性評価部位である 1 ヵ所の歯槽骨欠損部を十分に満たす製剤の投与量を 0.2 mL として実施した。1D-04 試験では、同時に複数ヵ所の歯槽骨骨欠損に対してフラップ手術を施行する臨床現場での実態を考慮し、1/4 顎（7 歯程度）の手術で使用する最大の投与量を 0.6 mL として実施した。

なお、KCB-1D は各治験の用量に応じた KCB-1 をヒドロキシプロピルセルロース（HPC, Hydroxypropylcellulose）に溶解した HPC 製剤であり、KCB-1D を歯槽骨欠損部へ単回投与した。

**表 2.7.2-3 KCB-1 の薬物動態及び血清中 KCB-1 濃度推移を検討した治験の一覧**

| 試験番号 | 試験区分（盲検性） | 被験者 | 投与部位 投与回数 | 治験薬 | 被験者数* | 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） | 辺縁性歯周炎患者 | 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） | 辺縁性歯周炎患者 | 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） | 辺縁性歯周炎患者 | 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 | |

*薬物動態又は血清中 KCB-1 濃度測定解析対象

1. 健康成人での薬物動態

1B-01 試験は、健康成人男子に KCB-1 を静脈内単回投与した際の安全性及び薬物動態を検討することを目的として実施した。本治験は KCB-1 1 μg、3 μg、10 μg、30 μg の 4 Step からなる Step up 方式とし、各 Step で KCB-1 とプラセボに無作為に割り付け、単盲検法により実施した。被験者数は各 Step 8 名（KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名）の計 32 名とし、各 Step は異なる被験者で行った。

KCB-1 群は KCB-1 100 μg を生理食塩液 10 mL で溶解後、直ちに 0.1 mL（KCB-1 1μg 投与）、0.3 mL（KCB-1 3 μg 投与）、1.0 mL（KCB-1 10 μg 投与）、3.0 mL（KCB-1 30 μg 投与）を、プラセボ群は生理食塩液を急速静注で単回投与した。

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、血清中 KCB-1 濃度については投与後 2 週目（事後検診）も測定した。

2. 辺縁性歯周炎患者での血清中 KCB-1 濃度推移

1D-01 試験及び 1D-02 試験は、辺縁性歯周炎患者を対象に KCB-1D の有効性及び安全性について検討することを目的として、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験にて実施した。両試験では安全性評価項目の一つとして、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、血清中 KCB-1 濃度推移を検討した。投与量は 0.2 mL とし、用量は、1D-01 試験がプラセボ、0.03%、0.1%及び 0.3%、1D-02 試験がプラセボ、0.2%、0.3%及び 0.4%とした。

1D-04 試験は、辺縁性歯周炎患者を対象に KCB-1D を 0.6 mL 投与した際の血清中 KCB-1 濃度推移及び安全性について検討することを目的として、非盲検試験にて実施した。本治験での用量及び投与量は KCB-1D 0.3% 0.2 mL 又は 0.6 mL とし、フラップ手術時に歯槽骨欠損部へ単回投与し、投与 24 時間後までの血清中 KCB-1 濃度を経時的に測定し、両投与群の血清中 KCB-1 濃度推移を検討した。投与群の構成及び比率は、0.2 mL 群：0.6 mL 群 =1：2 とした。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

1. 健康成人での薬物動態

(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 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する単盲検試験を実施し、KCB-1 の薬物動態を検討した。

血清中 KCB-1 濃度推移及び KCB-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示す。

静脈内投与された KCB-1 は、2 相性の消失を示した。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。また、投与後 5 分の各投与群の血清中 KCB-1 濃度は 1 μg 群 0.033 ± 0.010 ng/mL、3 μg 群 0.101 ± 0.012 ng/mL、10 μg 群 0.501 ± 0.109 ng/mL 及び 30 μg 群 1.573 ± 0.385 ng/mL であり、用量相関性が認められた。これらの結果から、30 μg までの用量範囲では線形性が確認された。

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。

**表 2.7.2-4 健康成人男子に静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1B-01 試験）**

| 時点 | 血清中 KCB-1 濃度 (ng/mL) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 μg | 3 μg | 10 μg | 30 μg |
| 投与前 | - | - | - | - |
| 1 分後 | 0.123 ± 0.068 | 0.200 ± 0.206 | 1.728 ± 1.019 | 2.929 ± 2.627 |
| 5 分後 | 0.033 ± 0.010 | 0.101 ± 0.012 | 0.501 ± 0.109 | 1.573 ± 0.385 |
| 15 分後 | - | 0.014 ± 0.002 | 0.096 ± 0.038 | 0.405 ± 0.119 |
| 30 分後 | - | - | 0.027 ± 0.011 | 0.143 ± 0.043 |
| 1 時間後 | - | - | - | 0.045 ± 0.013 |
| 2 時間後 | - | - | - | 0.011 ± 0.006 |
| 3 時間後 | - | - | - | - |
| 6 時間後 | - | - | - | - |
| 24 時間後 | - | - | - | - |
| 14 日後 | - | - | - | - |

（平均値±標準偏差、n = 6）
-：定量限界（0.01 ng/mL）未満
Source：5.3.3.1-1 付録 16.2.2 表 2

**表 2.7.2-5 健康成人男子に静脈内投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ（1B-01 試験）**

| 投与量 | Vc (L/kg) | Vd (L/kg) | $T_{1/2}$ (α) (hr) | $T_{1/2}$ (β) (hr) | $AUC_{0-t}$ (ng･hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL) | $CL_{total}$ (L/hr/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 μg | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 μg | - | - | - | - | 0.021 ± 0.009 | - | - |
| 10 μg | - | - | - | - | 0.154 ± 0.040 | - | - |
| 30 μg | 0.165 ± 0.062 | 0.317 ± 0.101 | 0.08 ± 0.02 | 0.48 ± 0.08 | 0.482 ± 0.136 | 0.492 ± 0.137 | 1.064 ± 0.309 |

（平均値±標準偏差、n = 6）
$AUC_{0-t}$：定量限界（0.01 ng/mL）以上の濃度を示した時点までの AUC
-：算出しなかった項目
Source：5.3.3.1-1 付録 16.2.2 表 3、表 4

2. 辺縁性歯周炎患者での血清中 KCB-1 濃度推移

(1) 探索的試験（1D-01）：資料番号：5.3.5.1-1

辺縁性歯周炎患者を対象に KCB-1D（0.03%群、0.1%群、0.3%群）の有効性及び安全性についてプラセボを対照に検討することを目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。登録された被験者 80 名のうち、血清中 KCB-1 濃度測定に関して同意が得られた被験者 24 名（各投与群 6 名）を対象に血清中 KCB-1 濃度を測定した。各被験者の血清中 KCB-1 濃度を表 2.7.2-6 に示す。

被験者 24 名中 17 名（プラセボ群 3 名、0.03%群 4 名、0.1%群 4 名、0.3%群 6 名）ではすべての測定時点で定量限界（0.01 ng/mL）未満であり、最高用量の 0.3%群で血清中の KCB-1 は検出されなかった。

被験者 7 名（プラセボ群 3 名、0.03%群 2 名、0.1%群 2 名）で血清中の KCB-1 が検出された。そのうち、プラセボ群の 2 名では、投与前に内在性の塩基性線維芽細胞成長因

子（bFGF, basic Fibroblast growth factor）が検出され、その濃度は 0.01 ng/mL 及び 0.05 ng/mL であった。この 2 名の投与後の血清中 KCB-1 濃度は投与前と同じ又は低い値であった。

その他の被験者（プラセボ群 1 名、0.03%群 2 名、0.1%群 2 名）では投与後のみ血清中の KCB-1 が検出されたが、その濃度は 0.01 ng/mL～0.02 ng/mL であり、プラセボ群で認められた内在性 bFGF 濃度よりも低い濃度であった。

**表 2.7.2-6 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-01 試験）**

| 投与群 | 薬剤番号 | 血清中 KCB-1 濃度 (ng/mL) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与前 | 1 時間後 | 2 時間後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
| プラセボ | 8 組 4 番 | 0.01 | - | 0.01 | 0.01 | - |
| | 22 組 3 番 | 0.05 | 0.02 | - | - | - |
| | 23 組 4 番 | - | - | - | 0.01 | - |
| | 24 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 25 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 26 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| 0.03% | 8 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 9 組 3 番 | - | - | - | 0.01 | 0.01 |
| | 11 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 13 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 23 組 2 番 | - | 0.02 | 0.01 | - | - |
| | 24 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| 0.1% | 8 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 11 組 1 番 | - | - | - | 0.01 | 0.01 |
| | 12 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 22 組 4 番 | - | 0.01 | - | - | - |
| | 24 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 25 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| 0.3% | 08 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 09 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 10 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 17 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 20 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 24 組 1 番 | - | - | - | - | - |

-：定量限界（0.01 ng/mL）未満
Source：5.3.5.1-1 表 12.7a

(2) 用量反応試験（1D-02）：資料番号：5.3.5.1-2

辺縁性歯周炎患者を対象に KCB-1D（プラセボ群、0.2%群、0.3%群、0.4%群）の有効性、安全性及び用量反応関係について検討することを目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。登録された被験者 267 名のうち、血清中 KCB-1 濃度測定に関して同意が得られた被験者 40 名（プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名）を対象に血清中 KCB-1 濃度を測定した。各被験者の血清中 KCB-1 濃度を表 2.7.2-7 に示す。

被験者 6 名（プラセボ群 2 名、0.2%群 1 名、0.3%群 3 名）の投与後検体で 0.02 ng/mL 以下の KCB-1 が検出された。しかしながら、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 以下の内在性 bFGF が検出されており、検出頻度と検出量に違いがないことから、検出された KCB-1 は内在性 bFGF の可能性が高いと

考えた。

表 2.7.2-7 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-02 試験）

| 投与群 | 薬剤番号 | 血清中 KCB-1 濃度 (ng/mL) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与前 | 1 時間後 | 2 時間後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
| プラセボ | 4 組 3 番 | 0.01 | - | - | - | - |
| | 5 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 36 組 3 番 | 0.02 | - | - | - | - |
| | 37 組 2 番 | 0.02 | - | - | - | 0.01 |
| | 59 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 67 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 71 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 91 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 92 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 93 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 97 組 3 番 | - | 0.01 | - | - | - |
| 0.2% | 4 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 5 組 3 番 | - | 0.02 | 0.01 | - | - |
| | 6 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 36 組 4 番 | 0.01 | - | - | - | - |
| | 55 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 56 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 68 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 76 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 84 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 96 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| 0.3% | 4 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 5 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 8 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 55 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 56 組 1 番 | - | - | 0.01 | - | - |
| | 59 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 67 組 4 番 | - | 0.01 | - | - | - |
| | 68 組 1 番 | - | 0.02 | 0.01 | - | - |
| | 69 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 91 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| 0.4% | 5 組 2 番 | 0.03 | - | - | - | - |
| | 52 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 55 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 56 組 3 番 | - | - | - | - | - |
| | 63 組 1 番 | - | - | - | - | - |
| | 64 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 75 組 4 番 | - | - | - | - | - |
| | 87 組 2 番 | - | - | - | - | - |
| | 97 組 4 番 | - | - | - | - | - |

-：定量限界（0.01 ng/mL）未満
Source：5.3.5.1-2 表 12.5.1

(3) 臨床薬理試験（1D-04）：資料番号：5.3.3.2-1

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D 0.3% 0.2 mL 又は 0.6 mL（0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名）を単回投与する非盲検試験を実施し、血清中 KCB-1 濃度を測定した。

血清中 KCB-1 濃度の推移及び KCB-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に、各被験者の血清中 KCB-1 濃度の推移を表 2.7.2-10 に示す。

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）を示した。0.6 mL 群で投与 2 時間後に最高値 0.0036 ± 0.00402 ng/mL を示したが、登録前検査時の 0.0035 ± 0.00616 ng/mL と同程度であった。投与後各時点の血清中 KCB-1 濃度は各投与群とも登録前検査又は投与前の値と同程度の値で推移した。また、各被験者での血清中 KCB-1 濃度の最高値は、0.6 mL 群の登録前検査時の 0.025 ng/mL であった。一方、投与後の血清中 KCB-1 濃度の最高値は、0.2 mL 群で 0.014 ng/mL（投与 1 時間後）、0.6 mL 群で 0.018 ng/mL（投与 1 時間後）であり、投与後に検出されたすべての血清中 KCB-1 濃度は投与前値から推定される内在性 bFGF の濃度範囲を超えるものではなかった。

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、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加はみられなかった。

なお、サブグループの検討では、65 歳未満の非高齢者（0.2 mL 群 7 名、0.6 mL 群 15 名）を対象にした血清中 KCB-1 濃度の推移、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、薬物動態解析対象の場合と同様の結果であり、65 歳以上の高齢者（0.2 mL 群 1 名、0.6 mL 群 2 名）を対象にした検討でも特記すべき変化はみられなかった。

**表 2.7.2-8 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-04 試験）**

| 時点 | 血清中 KCB-1 濃度 (ng/mL) | |
|---|---|---|
| | 0.2 mL 群<br>n = 8 | 0.6 mL 群<br>n = 17 |
| 登録前検査 | 0.0020 ± 0.00378 | 0.0035 ± 0.00616 |
| 投与前 | 0.0035 ± 0.00535 | 0.0019 ± 0.00254 |
| 投与 1 時間後 | 0.0028 ± 0.00462 | 0.0034 ± 0.00394 |
| 投与 2 時間後 | 0.0029 ± 0.00419 | 0.0036 ± 0.00402 |
| 投与 4 時間後 | 0.0026 ± 0.00346 | 0.0022 ± 0.00239 |
| 投与 24 時間後 | 0.0014 ± 0.00185 | 0.0013 ± 0.00136 |

（平均値±標準偏差）
定量限界（0.001 ng/mL）未満は 0 と扱った
Source：5.3.3.2-1 表 14.2a

**表 2.7.2-9 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ（1D-04 試験）**

| 投与群 | 被験者数 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng･hr/mL) | 血中移行率* (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.2 mL 群 | 8 | 0.0058 ± 0.00534 | 3.46 ± 4.143 | 0.0518 ± 0.05425 | 0.54 ± 0.563 |
| 0.6 mL 群 | 17 | 0.0053 ± 0.00503 | 4.03 ± 6.004 | 0.0475 ± 0.03201 | 0.16 ± 0.112 |

（平均値±標準偏差）
*：静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対し、本治験で算出した $AUC_{0\text{-}24hr}$ が占める割合を投与量で補正し算出
静脈内投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 値：0.492ng・hr/mL（1B-01 試験で KCB-1 30 μg 投与時の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 値）
Source：5.3.3.2-1 表 14.2b、付録 16.2.5 最終報告書（静研 10-06-11）

表 2.7.2-10 辺縁性歯周炎患者に KCB-1D を投与したときの血清中 KCB-1 濃度（1D-04 試験）

| 投与群 | 被験者識別コード | 血清中 KCB-1 濃度 (ng/mL) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 登録前検査 | 投与前 | 1 時間後 | 2 時間後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
| 0.2 mL 群 | 01-02 | - | - | - | 0.001 | - | - |
| | 01-04 | - | - | 0.002 | 0.001 | 0.010 | - |
| | 02-02 | - | - | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.002 |
| | 02-05 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |
| | 04-03 | - | 0.003 | - | 0.002 | - | - |
| | 04-05 | 0.003 | 0.012 | 0.001 | 0.002 | 0.001 | 0.001 |
| | 05-02 | 0.011 | 0.012 | 0.014 | 0.013 | 0.005 | 0.005 |
| | 06-03 | 0.001 | - | 0.001 | - | - | - |
| 0.6 mL 群 | 01-01 | - | - | 0.001 | - | - | - |
| | 01-05 | 0.011 | - | 0.018 | 0.012 | - | - |
| | 01-06 | 0.003 | 0.002 | 0.004 | 0.015 | 0.002 | 0.001 |
| | 02-01 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 |
| | 02-03 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.001 |
| | 02-04 | - | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.002 | 0.002 |
| | 03-01 | 0.004 | 0.001 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | - |
| | 03-02 | 0.025 | 0.010 | 0.004 | 0.003 | 0.002 | 0.004 |
| | 04-01 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | 0.003 | 0.002 |
| | 04-02 | 0.001 | 0.005 | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.001 |
| | 04-04 | 0.003 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.002 | 0.001 |
| | 05-01 | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | 0.004 |
| | 05-03 | - | - | 0.002 | 0.003 | 0.010 | - |
| | 05-05 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.006 | 0.005 | 0.003 |
| | 06-02 | - | - | 0.001 | 0.001 | - | - |
| | 06-04 | 0.003 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.001 | - |
| | 06-05 | - | - | 0.001 | - | - | 0.001 |

-：定量限界（0.001 ng/mL）未満
Source：5.3.3.2-1 表 14.2f

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

健康成人男子を対象とした 1B-01 試験で、KCB-1 は 2 相性の消失を示し、投与後 5 分の血清中濃度に用量相関性が認められた。また、KCB-1 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（$AUC_{0\text{-}t}$）でも用量相関性が認められ、30 μg までの用量範囲では線形性が確認された。また、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。

辺縁性歯周炎患者を対象とした 1D-01 試験及び 1D-02 試験では、用量に伴う血清中 KCB-1 濃度の上昇はみられなかった。また、全被験者のうち、血清中 KCB-1 濃度の最高値を示した測定時点が投与前であったことから、検出された KCB-1 は内在性 bFGF の可能性が高いと考えた。

辺縁性歯周炎患者を対象とした 1D-04 試験では、KCB-1D 0.3% 0.2 mL 群及び 0.6 mL 群ともに、投与後の血清中 KCB-1 濃度は投与前の 2 時点（登録前検査及び投与前）の値と同程度であり、投与量の増加に伴う $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加はみられなかった。また、全被験者のうち、血清中 KCB-1 濃度の最高値を示した測定時点が投与前であり、それは内在性 bFGF によるものと考えた。このことから、投与量を 0.6 mL に増加した場合でも、0.2 mL 投与の場合と同様に、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。

以上より、KCB-1D を辺縁性歯周炎患者の歯槽骨欠損部に単回投与した場合には、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、また、内在性 bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられないものと考えた。したがって、KCB-1D 0.3% 0.6 mL までの歯槽骨欠損部への単回投与では全身的に影響を及ぼす可能性は少ないと判断した。

### 2.7.2.4 特別な試験

1. KCB-1D の QT / QTc 間隔延長及び催不整脈作用の潜在的可能性に対する検討

KCB-1D の開発経緯で、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号、平成 21 年 10 月 23 日）」に応じた心臓への安全性評価を実施していない。以下にその理由を示した。

本項で有害事象名は MedDRA/J の SOC 及び PT で記載し、SOC で「心臓障害」に該当する有害事象の発現に限定して記載した。

(1) 治験

1) 静脈内単回投与試験（1B-01）：資料番号：5.3.3.1-1（参考）

健康成人男子に KCB-1 を静脈内単回投与した際の安全性及び薬物動態の検討を目的として実施した。治験デザインは KCB-1 1 μg、3 μg、10 μg、30 μg の 4 Step からなる Step up 方式とし、各 Step で KCB-1 又はプラセボを無作為に割り付け、単盲検法で実施した。被験者数は各 Step 8 名（KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名）の計 32 名とし、各 Step は異なる被験者で行った。

KCB-1 群は KCB-1 100 μg を生理食塩液 10 mL で溶解後、直ちに 0.1 mL（KCB-1 1 μg 投与）、0.3 mL（KCB-1 3 μg 投与）、1.0 mL（KCB-1 10 μg 投与）、3.0 mL（KCB-1 30 μg 投与）を、プラセボ群は生理食塩液を急速静注で単回投与した。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び 12 誘導心電図では、治験期間を通じて、生理的変動範囲を逸脱すると思われる変動及び異常はみられなかった。また、投与 1 時間前から投与 3 時間後までのホルター型心電図では、心電図上で正常域を逸脱すると思われる上室性及び心室性期外収縮が投与群を問わず全 Step で確認された。上室性期外収縮はプラセボ群で 8 名中 7 名、KCB-1 群で 24 名中 14 名に、心室性期外収縮はプラセボ群で 8 名中 3 名、KCB-1 群で 24 名中 3 名に確認されたが、いずれも各被験者の生理的変動の範囲内であり、臨床上特に問題はないと判断した。また、発現の時期及び頻度から、KCB-1 との因果関係はないと判断した。

更に、本治験で心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

2) 探索的試験（1D-01）：資料番号：5.3.5.1-1

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.03%、0.1%、0.3%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に登録した 80 名のうち治験薬を投与した被験者 79 名を安全性評価対象とした。投与群の内訳は、プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名及び 0.3%群 20 名であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の有害事象は、プラセボ群 90.0%（18/20 名）54 件、0.03%群 79.0%（15/19 名）70 件、0.1%群 95.0%（19/20 名）61 件及び 0.3%群 95.0%（19/20 名）56 件であった。このうち副作用はプラセボ群 35.0%（7/20 名）10 件、0.03%群 42.1%

（8/19 名）19 件、0.1%群 45.0%（9/20 名）14 件及び 0.3%群 60.0%（12/20 名）17 件であった。これらの有害事象のうち、心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

3) 用量反応試験（1D-02）：資料番号：5.3.5.1-2

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.2%、0.3%、0.4%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に登録した 267 名のうち治験薬を投与した被験者 253 名を安全性評価対象とした。投与群の内訳は、プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名及び 0.4%群 64 名であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の有害事象は、プラセボ群 82.5%（52/63 名）130 件、0.2%群 83.8%（57/68 名）151 件、0.3%群 75.9%（44/58 名）128 件及び 0.4%群 78.1%（50/64 名）130 件であった。このうち副作用はプラセボ群 15.9%（10/63 名）14 件、0.2%群 19.1%（13/68 名）20 件、0.3%群 15.5%（9/58 名）11 件及び 0.4%群 20.3%（13/64 名）17 件であった。心臓障害に該当する有害事象は、不整脈が 0.4%群で 1.6%（1/64 名）1 件に認められた。この被験者は治験薬投与 5.5 ヵ月後に不整脈を訴えたが、心エコー検査で異常はみられなかった。また、この不整脈は中等度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

4) 検証的試験（1D-03）：資料番号：5.3.5.1-3

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.3%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に本登録した 328 名のうち治験薬を投与した被験者 323 名を安全性評価対象とした。投与群の内訳は、プラセボ群 108 名及び 0.3%群 215 名であった。

有害事象はプラセボ群 75.9%（82/108 名）170 件、0.3%群 72.6%（156/215 名）353 件であった。このうち副作用はプラセボ群 10.2%（11/108 名）20 件、0.3%群 14.4%（31/215 名）55 件であった。これらの有害事象のうち、心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

5) 臨床薬理試験（1D-04）：資料番号：5.3.3.2-1

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.3%）0.2 mL 又は KCB-1D（0.3%）0.6 mL をフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、非盲検で実施した。本治験に登録され、治験薬を投与した被験者 25 名を安全性評価対象とした。投与群の内訳は、0.2 mL 群 8 名及び 0.6 mL 群 17 名であった。

有害事象は 0.2 mL 群で 87.5%（7/8 名）9 件、0.6 mL 群で 88.2%（15/17 名）43 件であった。このうち副作用は 0.2 mL 群 12.5%（1/8 名）1 件、0.6 mL 群 5.9%（1/17 名）1 件であった。これらの有害事象のうち、心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

6) 検証的試験（1D-05）：資料番号：5.3.5.1-4

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.3%）又はエムドゲイン®ゲル（以下、EMD）をフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、被験者及び X 線写真評価者盲検、並行群間比較で実施した。また、参考群としてフラップ手術単独施行群（以下、FOP 群）を設定した。本治験に本登録した 274 名のうち試験治療

を受けた被験者 267 名を安全性評価対象とした。試験治療の内訳は、0.3%群 111 名、EMD 群 113 名、FOP 群 43 名であった。

0.3%群で発現した有害事象は 64.9%（72/111 名）145 件であり、副作用と判断されたものはなかった。0.3%群で発現した有害事象のうち、心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

(2) フィブラスト®スプレーの製造販売後の使用経験

KCB-1D と同一有効成分を含有するフィブラスト®スプレーが、2001 年 4 月に褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）を適応症として製造承認されており、その際の承認条件への対応として、製造販売後調査及び製造販売後臨床試験を実施した。

1) 製造販売後使用成績調査：資料番号：1.13.1.2

フィブラスト®スプレー製造販売後使用成績調査で調査票を回収した 3452 名のうち、登録違反 3 名、初回処方以降来院せず 37 名、投与後の来院時期不明 1 名の計 41 名を除外して 3411 名を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例での副作用発現率は 3.7%（125/3411 名）、発現件数は 142 件であった。これらの副作用のうち、心臓障害に該当する副作用は心筋梗塞 0.03%（1/3411 名）1 件、心不全 0.03%（1/3411 名）1 件であった。

2) 製造販売後臨床試験：資料番号：5.3.6-1（参考）

フィブラスト®スプレー製造販売後臨床試験で調査票を収集した 30 名中 4 名に GCP 違反が認められたため除外し、26 名を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 26 名中、有害事象は 42.3%（11/26 名）17 件認められたが高度の有害事象はなく、すべてフィブラスト®スプレーとの因果関係はないと判断された。本臨床試験では、安全性解析対象から除外した 4 名も含め、心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

(3) まとめ

健康成人男子に KCB-1 を静脈内単回投与した 1B-01 試験では、KCB-1 が投与された 24 名の被験者にバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図で生理的変動の範囲を超える変動又は異常はみられず、また、心臓障害に該当する有害事象もみられなかった。

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D を歯槽骨欠損部へ単回投与した 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験で、安全性解析対象となった 600 名中、心臓障害に該当する有害事象は、1D-02 試験の 0.4%群で不整脈が 1.6%（1/64 名）1 件発現したのみであり、KCB-1D 群での発現割合は 0.2%（1/600 名）1 件であった。

更に、フィブラスト®スプレーの製造販売後使用成績調査で、安全性解析対象となった 3411 名では、心臓障害に該当する副作用は心筋梗塞 0.03%（1/3411 名）1 件、心不全 0.03%（1/3411 名）1 件であった。また、フィブラスト®スプレーの製造販売後臨床試験では、製造販売後臨床試験薬が投与された 30 名で心臓障害に該当する有害事象はみられなかった。

2.7.2.3 項に示すように、KCB-1D を辺縁性歯周炎患者の歯槽骨欠損部に単回投与した場合には、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いものと考えた。また、KCB-1D 0.3% 0.6 mL までの歯槽骨欠損部への単回投与では心臓を含む全身的な影響を及ぼす可能性は低いものと考えた。

以上より、KCB-1D を歯槽骨欠損部へ単回投与した場合には、QT/QTc の延長及び催不整脈作用を示す可能性は低いと考えたため、Thorough QT 試験は実施しないこととした。

### 2.7.2.5 付録

該当なし。

目次

2.7.3 臨床的有効性 ---- 3
2.7.3.1 背景及び概観 ---- 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ---- 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ---- 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 ---- 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ---- 22
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ---- 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ---- 35
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ---- 36
2.7.3.6 付録 ---- 36

表一覧

表 2.7.3-1 略号一覧 ---- 3
表 2.7.3-2 用語の定義 ---- 3
表 2.7.3-3 補足事項 ---- 5
表 2.7.3-4 有効性を評価した試験の要約 ---- 6
表 2.7.3-5 評価項目の主要/副次の位置づけ ---- 7
表 2.7.3-6 臨床的アタッチメントレベルの測定方法 ---- 9
表 2.7.3-7 登録された被験者のうち、FAS から除外した被験者の分類 ---- 10
表 2.7.3-8 用量反応パターンと対比（1D-01 試験） ---- 12
表 2.7.3-9 用量反応パターンと対比（1D-02 試験） ---- 12
表 2.7.3-10 被験者の内訳 ---- 15
表 2.7.3-11 主な組み入れ基準 ---- 16
表 2.7.3-12 主な除外基準 ---- 16
表 2.7.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性 1（FAS） ---- 18
表 2.7.3-14 人口統計学的及び他の基準値の特性 2（FAS） ---- 19
表 2.7.3-15 投与前から投与 36 週後のプラーク指数（FAS） ---- 19
表 2.7.3-16 投与前から投与 36 週後の歯の動揺度（FAS） ---- 20
表 2.7.3-17 投与前から投与 36 週後の歯肉炎指数（FAS） ---- 20
表 2.7.3-18 投与前から投与 36 週後の角化歯肉幅（FAS） ---- 21
表 2.7.3-19 中止した被験者数と中止理由 ---- 22
表 2.7.3-20 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS） ---- 23
表 2.7.3-21 新生歯槽骨の増加率の経時的変化（FAS） ---- 24
表 2.7.3-22 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量（1D-05 試験） ---- 25
表 2.7.3-23 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（FAS） ---- 26
表 2.7.3-24 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS） ---- 27
表 2.7.3-25 部分集団「性別」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS） ---- 29
表 2.7.3-26 部分集団「高齢者・非高齢者の区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS） ---- 29

表 2.7.3-27 部分集団「喫煙の有無」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS） --30
表 2.7.3-28 部分集団「評価歯の歯種」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）
----------31
表 2.7.3-29 部分集団「歯髄の生活/失活」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）
----------32
表 2.7.3-30 部分集団「評価対象となる骨欠損深さの区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨
の増加率（FAS） ----------33
表 2.7.3-31 「評価対象となる骨欠損の骨壁数の区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増
加率（FAS） ----------34
表 2.7.3-32 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（1D-02 試験、FAS） ----------35
表 2.7.3-33 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する用量反応の傾向性の検討
（1D-02 試験、FAS） ----------35

図一覧

図 2.7.3-1 X 線写真測定の基準点 ---------- 8
図 2.7.3-2 X 線写真測定の距離 ---------- 8

## 2.7.3 臨床的有効性

本項で使用した略号を表 2.7.3-1 に、用語の定義を表 2.7.3-2 に、補足事項を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-1 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） |
|---|---|---|
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| LOCF | Last observation carried forward | 直前値補完法 |
| NGSP | National glycohemoglobin standardization program | 国際グリコヘモグロビン標準化プログラム |
| 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 |

表 2.7.3-2 用語の定義（1/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 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 |
| ウィ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、スケーリング・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 |
| ウォーキングプロービング | 歯周ポケットの深さを測定するとともにポケット底部の形態を知るために行うプロービング法。歯周プローブでポケット底部を少しずつ探るように連続移動させる |
| 遠心 | 正中に遠い方向 |
| 角化歯肉幅 | 歯肉辺縁から歯肉歯槽粘膜境までの距離 |
| 近心 | 正中に近い方向 |
| 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<br>・ 3 壁性：骨欠損が三つの骨壁によって囲まれているもの<br>・ 2 壁性：骨欠損が二つの骨壁によって囲まれているもの<br>・ 1 壁性：骨欠損部に骨壁が一つしかないもの<br>・ 4 壁性：歯根を骨欠損がぐるりと取り囲むもの |
| 骨補填材 | 骨移植術に用いる材料 |
| 歯間部 | 隣接する歯と歯の間。隣接歯が存在しない場合には、存在を仮定して設定する |
| 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 |
| 歯軸 | 歯の仮想的な長軸 |
| 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 |

表 2.7.3-2 用語の定義（2/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 歯肉炎指数 | 歯肉炎の程度を評価する指数。軽く歯肉溝内を触診するようにプローブを用い、以下の基準に従い評価する<br>0：正常歯肉<br>1：軽度の炎症（色のわずかな変化やわずかな浮腫、プローブで触診しても出血しない）<br>2：中等度の炎症（発赤、浮腫や光沢のあるもので、プローブで触診すると出血する）<br>3：高度の炎症（著しい発赤、浮腫や潰瘍があり、自然出血傾向があるもの） |
| 歯肉出血指数 | 歯肉溝、特に歯肉辺縁部付近の炎症の有無を知るための指標。プローブを歯肉溝に対して [redacted] g の圧で挿入した 10 秒後の出血の有無 |
| 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 |
| 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 |
| 組織付着療法 | 歯根面及び歯周ポケットの内部に蓄積した細菌及び細菌由来の汚染物質を徹底的に取り除き、付着様式を問わず歯肉が根面に付着するのを促すことを主目的とした外科手術。本療法には歯周ポケット掻爬術、新付着術、フラップキュレッタージ、ウィドマン改良フラップ手術などが含まれる |
| 動揺度 | 歯の動揺の程度や方向を表す指標。ピンセットで約 250 g の負荷を加え、以下の基準に従い評価する<br>0（0 度）：生理的動揺（0.2 mm 未満の動きで、ほとんど動くと感じない）<br>1（1 度）：軽度の動揺（唇舌方向に 0.2～1.0 mm 動く）<br>2（2 度）：中等度の動揺（唇舌方向に 1.0～2.0 mm 動き、近遠心方向にも動く）<br>3（3 度）：高度の動揺（唇舌方向に 2.0 mm 以上動き、垂直方向にも動く） |
| 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 |
| 評価歯 | 有効性を評価する歯周組織欠損が属する歯 |
| 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 |
| 評価部位 | 有効性を評価する歯周組織欠損 |

表 2.7.3-2 用語の定義（3/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| プラーク指数 | 歯肉辺縁部のプラーク付着量を評価する指数。歯面を以下の基準に従い評価する<br>0：プラークが全くない<br>1：肉眼ではプラークの付着が不明であるが、プローブで探ると付着がみられる<br>2：ポケット内や辺縁歯肉部に、少量～中等度のプラークがプローブを用いなくても肉眼で認められる<br>3：ポケット内や辺縁歯肉上に、多量のプラークが付着している |
| 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、不良肉芽組織の掻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。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 |
| 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 |
| 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 |
| 6 点法 | 歯周ポケットの深さを測定するために、プローブを用いて歯の周囲 6 ヵ所（頬側の近心・中央・遠心、舌側の近心・中央・遠心）を測定し記録する方法 |

表 2.7.3-3 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<br>・ 1D-01 試験：歯槽骨の高さの増加率<br>・ 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<br>・ 1D-03 及び 1D-05 試験：新生歯槽骨の増加率<br>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<br>・ 1D-01 及び 1D-02 試験：臨床的アタッチメントレベルの増加量<br>・ 1D-03 及び 1D-05 試験：臨床的アタッチメントの獲得量<br>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 |
| 投与 | 1D-05 試験のフラップ手術単独施行群では治験薬を投与しないため、手術完了が相当するが、本項では左記の用語を統一して用いる |
| 治療群の表記 | 治療群を以下のように省略して示す<br>・ KCB-1D 0.4%：0.4%<br>・ KCB-1D 0.3%：0.3%<br>・ KCB-1D 0.2%：0.2%<br>・ KCB-1D 0.1%：0.1%<br>・ KCB-1D 0.03%：0.03%<br>・ プラセボ：PBO<br>・ フラップ手術単独施行：FOP<br>・ エムドゲイン®ゲル：EMD |

### 2.7.3.1 背景及び概観

辺縁性歯周炎患者に対するトラフェルミン（遺伝子組換え）歯科用液剤（以下、KCB-1D）の有効性は、探索的試験（1D-01）、用量反応試験（1D-02）及び検証的試験 2 試験（1D-03、1D-05）の成績に基づいて評価した。いずれの試験も国内で実施した。

表 2.7.3-4 に有効性を評価した試験の要約を示す。

**表 2.7.3-4 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<br>対照の種類 | 被験者数<br>目標<br>登録 [1)]<br>投与 | 治療群 | 有効性の観察期間 [2)] | 主要評価項目 | 資料番号<br>評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | 第 II 相<br>探索的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 80<br>80<br>79 | プラセボ<br>KCB-1D 0.03%<br>KCB-1D 0.1%<br>KCB-1D 0.3% | 36 週間 | ・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率<br>・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<br>評価 |
| 1D-02 | 第 II 相<br>用量反応試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 240<br>267<br>253 | プラセボ<br>KCB-1D 0.2%<br>KCB-1D 0.3%<br>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<br>評価 |
| 1D-03 | 第 III 相<br>検証的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 300<br>328<br>323 | プラセボ<br>KCB-1D 0.3% | 36 週間 | ・投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率<br>・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<br>評価 |
| 1D-05 | 第 III 相<br>検証的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>盲検化 [3)]<br>並行群間比較 | 240<br>274<br>267 | フラップ手術単独施行 [4)]<br>エムドゲイン®ゲル<br>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<br>評価 |

1) 1D-03 及び 1D-05 試験では本登録
2) 単回投与後の観察期間
3) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検
4) 参考群として設定

1. 治験デザイン

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。また、1D-01～1D-03 試験はプラセボを対照とした二重盲検とし、1D-05 試験は歯周組織再生用材料として承認されているエムドゲイン®ゲルを対照とした盲検化（被験者及び X 線写真評価者）とした。更に、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。

被験者への治療の割付け比率は、1D-01 及び 1D-02 試験では均等、1D-03 試験では KCB-1D 0.3%群（0.3%群）：プラセボ群（PBO 群）＝2：1、1D-05 試験では 0.3%群：エムドゲイン®ゲル群（EMD 群）：FOP 群 ＝5：5：2 とした。

2. 対象患者の選択

有効性を評価した 4 試験で、フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象とした。

3. 有効性の評価方法

再生とは「喪失組織や損傷組織が、以前と同様の組織で再構成及び再構築され機能する機転」であり、歯周組織再生とは「失われた歯周組織、すなわち失われた歯槽骨、歯根膜、セメント質、歯肉が再生すること」と定義される[1)]。

「次世代医療機器評価指標の公表について[2)]」は歯周組織再生療法を臨床試験で評価する際の指標を示した本邦で唯一の公的機関からの文書であり、歯槽骨レベルの改善を主要な評価項目に設定して対照群と比較することを推奨している。また、当該記載は「歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012[3)]」にも引用されており、歯周組織再生を「歯槽骨レベルの改善」で評価することは、現在は本邦で認知されている。

しかしながら、1D-01 試験開始時点では本邦及び国際的に共通の基準が存在しなかったため、「Consensus Report. Periodontal regeneration around natural teeth.[4)]」等を参考に「新生歯槽骨の増加率」「臨床的アタッチメントの獲得量」の二つを 1D-01 試験の主要評価項目とした。その後の試験では、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の助言を受けて主要評価項目を選択してきた。有効性を評価したいずれかの試験で主要に設定した評価項目の主要/副次の位置づけを表 2.7.3-5 に示す。また各指標の意義及び評価方法を以下に記載する。

**表 2.7.3-5 評価項目の主要/副次の位置づけ**

| 評価項目＼試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 | ◎ | ◎ | ◎ | ○ |
| 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量 | × | × | × | ◎ |
| 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量 | ◎ | ○ | ◎ | ○ |

◎：主要評価項目に設定
○：副次的評価項目に設定
×：評価していない

(1) 新生歯槽骨の増加率/増加量

規格撮影した X 線写真を中央機関で一括測定し、新生歯槽骨の増加率を算出した。1D-05 試験では、エムドゲイン®ゲルが有効性を示した評価項目である新生歯槽骨の増加量も算出した。撮影は投与前及び投与 12、24、36 週後に、口腔内にフィルムを設置して行った。

なお、歯槽骨レベルの改善を規格撮影した X 線写真上の骨欠損深さの変化量又はその割合で評価することは「次世代医療機器評価指標の公表について[2)]」でも推奨されている。

1) X 線写真の撮影方法

一般的な撮影手順に加えて、有効性を評価したすべての試験で以下の手順を定め、時点間での X 線照射距離、照射角度の統一を図った。

・同じ位置で咬合した場合に、X 線照射距離と角度を一定にする装置であるインジケーターを使用
・インジケーターを同じ位置で咬合させるために、被験者ごとにバイトブロックを作成し、インジケーターに接着
・撮影条件（X 線照射秒数等）を被験者内で統一

2) 中央機関へのX線写真の提供

治験実施医療機関で撮影されたX線写真は治験依頼者が回収し、治療群、被験者識別コード、治験実施医療機関名が特定できない状態にし、新たに測定用のコードを無作為に割り付けて中央機関に搬入した。

3) X線写真の測定

X線写真は、各試験の測定前に定めた手順書に従って測定された（5.3.5.1-4 付録16.1.10）。X線写真評価者は投与前後のX線写真を確認し、図 2.7.3-1 に示す基準点A、B、C、Dを決定した上で、図 2.7.3-2 に示すAB（基準点Aを通る歯軸に垂直な直線から基準点Bまでの距離）、AC（基準点Aを通る歯軸に垂直な直線から基準点Cまでの距離）、AD（基準点Aを通る歯軸に垂直な直線から基準点Dまでの距離）をノギスを用いて測定した。測定は5名の評価者が独立して行い、新生歯槽骨の増加率及び増加量の算出には中央値を用いた。

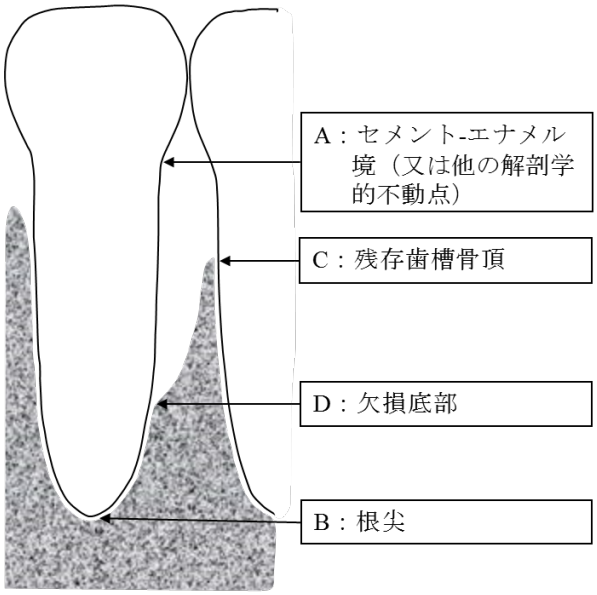



図 2.7.3-1 X線写真測定の基準点

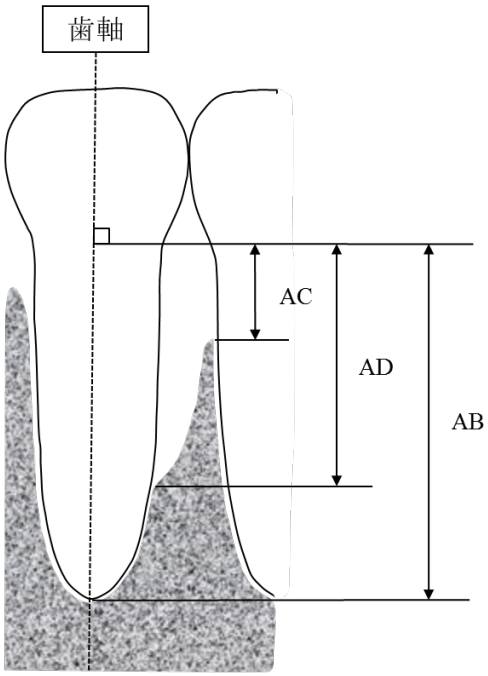



図 2.7.3-2 X線写真測定の距離

4) 新生歯槽骨の増加率/増加量の算出

X線写真は時点間で条件を一定にして撮影するが、僅かながら像の大きさ及び角度に誤差が生じるため、解剖学的に不動のABを用いて、投与後の測定値を補正した。

| 補正 AD = 投与後の測定値 AD × (投与前の測定値 AB / 投与後の測定値 AB) |
|---|

新生歯槽骨の増加量は、以下の計算式で算出した。

| 新生歯槽骨の増加量(mm) = 投与前の AD - 投与後の補正 AD |
|---|

手術前の骨欠損深さに対する新生歯槽骨の増加量の割合に 100 を乗じた値を新生歯槽骨の増加率と定義し、以下の計算式で算出した。

| |
|---|
| 新生歯槽骨の増加率(%) =<br>(投与前の AD - 投与後の補正 AD) / (投与前の AD - 投与前の AC) × 100 |

(2) 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、プローブを歯肉溝底部に挿入した時のセメント-エナメル境（又は他の解剖学的不動点）からプローブの先端までの距離である。臨床的アタッチメントレベルには、プローブが上皮を貫き結合組織中に達した量が含まれる可能性が否定できない。しかしながら、実際に歯肉が歯に付着する位置（組織学的アタッチメントレベル）に類似した値を示すと考えられ、組織付着療法の効果を評価する指標として歴史的に使用されていたことから、本治験でも付着の位置を臨床的に測定する方法として採用した。測定は投与前及び投与 12、24、36 週後に行い、投与前に対する投与後の変化量を評価した。

1) 臨床的アタッチメントレベルの測定

1 mm ごとの目盛が刻まれたプローブを用いて測定した。また、各試験で表 2.7.3-6 に示す測定方法を定め、プローブの挿入位置及び挿入圧の統一を図った。

**表 2.7.3-6 臨床的アタッチメントレベルの測定方法**

| 規定事項 ＼ 試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 測定箇所の選択 | | | | |
| 6 点法のうち評価部位を含む 1 ヵ所 | ○ | ○ | - | - |
| ウォーキングプロービングによる PPD 最深部 | - | - | ○ | ○ |
| 測定部位を時点間で統一 [1)] | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 被験者ごとに同一の者が測定 | - | - | ○ | ○ |
| 医療機関当たりの測定者を 4 名以下に制限 | - | - | ○ | - |
| プローブの挿入圧を [redacted]g に規定 [2)] | - | - | ○ | ○ |

○：規定した
- ：規定しなかった
1) 被験者ごとに[redacted]し、[redacted]
2) 1D-03 試験では [redacted]g の一定圧を発生させるプローブを使用
1D-03 及び 1D-05 試験では臨床的アタッチメントレベルを[redacted]g のプロービング圧の感覚を確認

2) 臨床的アタッチメントの獲得量の算出

臨床的アタッチメントの獲得量は以下の計算式で算出した。

| |
|---|
| 臨床的アタッチメントの獲得量(mm) =<br>投与前の臨床的アタッチメントレベル - 投与後の臨床的アタッチメントレベル |

4. 用法・用量の選択

KCB-1D はフラップ手術時に投与する歯周組織再生剤として開発しており、用法はフラップ手術時の単回投与とした。術式はウィドマン改良フラップ手術に準じたものとし、歯肉を切開・剥離し、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で直ちに、歯槽骨欠損を満たすように治験薬を投与し、歯肉弁を密着させて縫合することとした。なお、FOP 群では治験薬を投与せず、フラップ手術のみを行った。

用量は、1D-01 試験では非臨床試験の結果に基づき 0.03%、0.1%、0.3%とし、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 及び 1D-05 試験では 1D-02 試験で臨床推奨用量と判断した 0.3%とした。

5. 観察期間

有効性の観察期間は投与後 36 週間とした。

6. 比較対照の選択

1D-01～1D-03 試験では、標準治療であるフラップ手術単独施行に対する KCB-1D の上乗せ効果を二重盲検下で検討するために、プラセボを対照とした。1D-05 試験では、本剤が有する効果の臨床的意義を確認するために、歯周組織再生療法のうち臨床的位置づけが類似するエムドゲイン®ゲルを対照とした。

7. 解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は、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、主たる解析対象集団を PPS とした。

FAS から除外した被験者の分類を表 2.7.3-7 に示す。

**表 2.7.3-7 登録された被験者のうち、FAS から除外した被験者の分類**

| 試験番号 / 除外理由 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬未投与 | × | × | × | × |
| GCP 不遵守 | - | - | - | - |
| 不適格 | - | - | - | - |
| 割付け違反 | - | - | × | - |
| 全時点の主要評価項目の結果が欠如 1) | - | × | × | × |
| 禁止療法の実施等により全時点の主要評価項目の結果が使用不可 2) | - | × | × | × |

-：該当する被験者なし
×：FAS から除外
1) 主要評価項目が二つの試験では、その両方が欠如した被験者が該当する
2) 主要評価項目が二つの試験では、その両方が使用不可になった被験者が該当する

8. 統計解析

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。

1D-01 及び 1D-05 試験の FAS の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 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 の解析のみ、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 を対象とした結果を示す。

(1) 有効性評価項目

1) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率

1D-01 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、全 4 試験で平均値の群間差（KCB-1D 群-対照群）とその 95%信頼区間を求めた。

主な人口統計学的及び他の基準値の特性について、探索的な部分集団解析を実施した。

2) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量

1D-05 試験では平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）とその 95%信頼区間を求め、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである-0.30 mm 以上だった場合に、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 として上側 P 値を示した。有意水準は 2.5%とした。

更に、非劣性が検証された場合に限り優越性を検討する計画とし、95%信頼区間の下限値が 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。

分析感度を事後的に確認する目的で FOP 群の平均値を EMD 群の平均値と比較した。

3) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量

1D-01 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、全 4 試験で平均値の群間差（KCB-1D 群-対照群）とその 95%信頼区間を求めた。

4) 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化

時点ごとに平均値と標準偏差を求めた。

(2) 用量反応性の検討

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率について、1D-01 試験では表 2.7.3-8、1D-02 試験では表 2.7.3-9 に示す 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た。

表 2.7.3-8 用量反応パターンと対比（1D-01 試験）

| PBO | 0.03% | 0.1% | 0.3% | 治療群 / 対比の内容 |
|---|---|---|---|---|
| -3 | -1 | 1 | 3 | 直線的に増加 |
| -3 | 1 | 1 | 1 | 0.03%から飽和 |
| -5 | -1 | 3 | 3 | 0.1%から飽和 |
| -3 | -3 | 1 | 5 | 0.1%から立ち上がる |
| -1 | -1 | -1 | 3 | 0.3%から立ち上がる |

表 2.7.3-9 用量反応パターンと対比（1D-02 試験）

| PBO | 0.2% | 0.3% | 0.4% | 治療群 / 対比の内容 |
|---|---|---|---|---|
| -3 | -1 | 1 | 3 | 直線的に増加 |
| -3 | 1 | 1 | 1 | 0.2%から飽和 |
| -5 | -1 | 3 | 3 | 0.3%から飽和 |
| -3 | -3 | 1 | 5 | 0.3%から立ち上がる |
| -1 | -1 | -1 | 3 | 0.4%から立ち上がる |

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を評価した 4 試験の結果の要約を示す。なお、以下に示す結果は、断りがない限り、事前に定めた統計解析計画に基づいて行ったものである。

1. 1D-01 試験 ---------- 資料番号：5.3.5.1-1

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.03%、0.1%、0.3%）又はプラセボをフラップ手術時に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。

登録された 80 名のうち、治験薬が投与された 79 名（PBO 群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名）を FAS とした。

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、PBO 群 22.390%、0.03%群 20.189%、0.1%群 28.392%、0.3%群 43.738%であり、KCB-1D の用量増加に伴い上昇する傾向が認められたが、いずれの KCB-1D 群でも PBO 群に対する有意な差はなかった。用量反応の傾向性の検討では、0.3%から立ち上がる用量反応パターンが最も寄与率が高かった（89.9%）。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の平均値は、PBO 群 2.6 mm、0.03%群 2.0 mm、0.1%群 2.0 mm、0.3%群 1.9 mm であった。

更に、盲検解除後に計画した 2 壁性又は 3 壁性骨欠損を有する被験者（PBO 群 19 名、0.03%群 19 名、0.1%群 19 名、0.3%群 17 名）を対象とした部分集団解析の結果、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は、PBO 群 23.916%、0.3%群 58.621%であり、PBO 群と比較して 0.3%群で有意に高かった（P = 0.021、Dunnett の多重比較）。また、FAS の結果と同様に、0.3%から立ち上がる用量反応パターンが最も寄与率が高かった（94.9%）。

2. 1D-02 試験 ---------- 資料番号：5.3.5.1-2

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D（0.2%、0.3%、0.4%）又はプラセボをフラップ手術時に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。

登録された 267 名のうち、253 名（PBO 群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名）に治験薬が投与された。このうち 249 名（PBO 群 61 名、0.2%群 68 名、0.3%群 57 名、0.4%群 63 名）を FAS とした。

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、PBO 群 15.105%、0.2%群 32.717%、0.3%群 50.575%、 0.4%群 45.183%であり、PBO 群と比較してすべての KCB-1D 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最も寄与率が高かった（98.7%）。

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の平均値は、PBO 群 1.8 mm、0.2%群 2.1 mm、0.3%群 2.3 mm、0.4%群 2.2 mm であり、PBO 群に対する有意な差はなかった。

3. 1D-03 試験 ---------- 資料番号：5.3.5.1-3

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D 0.3%又はプラセボをフラップ手術時に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。

本登録された 328 名のうち、323 名（PBO 群 108 名、0.3%群 215 名）に治験薬が投与された。このうち 320 名（PBO 群 107 名、0.3%群 213 名）を FAS とした。

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、PBO 群 21.579%、0.3%群 37.131%であり、PBO 群と比較して 0.3%群で有意に高かった（P < 0.001、Aspin-Welch の検定）。また、群間差（0.3%群-PBO 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、PBO 群 2.0 mm、0.3%群 2.1 mm であり、群間に有意な差はなかった（P = 0.541、Student の t 検定）。

4. 1D-05 試験 ---------- 資料番号：5.3.5.1-4

辺縁性歯周炎患者を対象に、KCB-1D 0.3%又はエムドゲイン®ゲルをフラップ手術時に単回投与、又はフラップ手術のみを施行する試験を、多施設共同、無作為化、盲検化（被験者及び X 線写真評価者）、並行群間比較で実施した。

本登録された 274 名のうち、267 名（FOP 群 43 名、EMD 群 113 名、0.3%群 111 名）で試験治療が完了された。このうち 265 名（FOP 群 43 名、EMD 群 112 名、0.3%群 110 名）を FAS、260 名（FOP 群 43 名、EMD 群 109 名、0.3%群 108 名）を PPS とした。

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 FOP 群 0.676 mm、EMD 群 1.359 mm と EMD 群で大きかった。更に、0.3%群の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値は 1.927 mm であり、群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（95%信頼区間）は 0.568（0.1764 - 0.9592）mm であった。信頼区間の下限値は非劣性マージンである-0.30 mm を上回っており、エムドゲイン®ゲルに対する KCB-1D 0.3%の非劣性が検証された（P < 0.001、Student の t 検定）。また FAS を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（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、Student の t 検定）。

FAS を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、EMD 群 23.286%、0.3%群 34.369%であり、群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（95%信頼区間）は 11.083（4.5304 - 17.6359）%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、EMD 群 2.3 mm、0.3%群 2.7 mm であり、群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（95%信頼区間）は 0.4（0.03 - 0.78）mm であった。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

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を表 2.7.3-10 に示す。

**表 2.7.3-10 被験者の内訳**

| 内訳＼試験番号／治療群 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | 1D-05 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO | 0.03% | 0.1% | 0.3% | PBO | 0.2% | 0.3% | 0.4% | PBO | 0.3% | FOP | EMD | 0.3% |
| 同意 1) | 91 | | | | 307 | | | | 351 | | 321 | | |
| 登録 2) | 20 | 20 | 20 | 20 | 67 | 70 | 65 | 65 | 108 | 220 | 43 | 116 | 115 |
| 投与 | 20 | 19 | 20 | 20 | 63 | 68 | 58 | 64 | 108 | 215 | 43 | 113 | 111 |
| FAS | 20 | 19 | 20 | 20 | 61 | 68 | 57 | 63 | 107 | 213 | 43 | 112 | 110 |
| PPS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 43 | 109 | 108 |

-：本項中には示さない
1) 1D-01 及び 1D-02 試験ではスクリーニング
2) 1D-03 及び 1D-05 試験では本登録
Source：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

1. 選択基準の比較

主な組み入れ基準を表 2.7.3-11 に、主な除外基準を表 2.7.3-12 に示す。

有効性を評価した 4 試験で、一般的な歯周治療の進め方 [5]に則り、歯周基本治療が終了した歯を対象とした。また、口腔衛生状態・口腔清掃の改善、動揺歯の固定を含む咬合治療は歯周基本治療に含まれているため、歯周基本治療が終了した歯ではこれらが達成していると推定されるが、これらは歯周炎の重要な原因因子又は増悪修飾因子のため組み入れ基準に明記した。

1D-01 試験では年齢の上限を 65 歳としたが、それ以外の試験では上限を設けなかった。また、1D-01 及び 1D-02 試験では骨壁数が 2 壁性又は 3 壁性を組み入れ基準としたが、1D-03 及び 1D-05 試験では制限しなかった。

有効性を評価したすべての試験で骨欠損深さの下限を設け、1D-01～1D-03 試験では 3 mm 以上、1D-05 試験では 4 mm 以上を組み入れ基準とした。更に、日本歯周病学会のガイドライン [6]に従ってプロービングポケットデプス（PPD, Probing pocket depth）の下限を設け、1D-03 試験では 4 mm 以上、1D-05 試験では 6 mm 以上を組み入れ基準とした。なお、1D-05 試験の骨欠損深さ及び PPD の下限は対照治療が有効性を示した試験に揃えて設定した。また、1D-03 及び 1D-05 試験では骨補填材が必要と判断される形態、又は術後に歯肉弁の著しい陥凹が予想される形態を除外した。なお、骨欠損深さ、PPD、骨欠損形態に関する市販時の使用対象は、1D-03 試験に合わせて設定する予定である。

表 2.7.3-11 主な組み入れ基準

| 組み入れ基準＼試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 | | | | |
| 20 歳以上 65 歳未満 | ○ | - | - | - |
| 20 歳以上 | - | ○ | ○ | ○ |
| 歯周基本治療が終了した歯 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 口腔衛生状態が良く、治験責任（分担）医師の指導に従った口腔清掃ができる | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 動揺度が 2 度以下 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 垂直性骨欠損の深さ | | | | |
| 3 mm 以上 | ○ | ○ | ○ | - |
| 4 mm 以上 | - | - | - | ○ |
| 骨壁数が 2 壁性又は 3 壁性 | ○ | ○ | - | - |
| PPD | | | | |
| 4 mm 以上 | - | - | ○ | - |
| 6 mm 以上 | - | - | - | ○ |

表 2.7.3-12 主な除外基準

| 除外基準＼試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 登録前検査でヘモグロビン A1c（NGSP 値）6.9%以上 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 登録前検査で血清アルブミン 2 g/dL 以下 | ○ | ○ | - | - |
| 治験薬投与後 4 週以内に副腎皮質ステロイド（プレドニン換算で 20 mg/日以上）の投与を必要とする | ○ | ○ | - | - |
| ビスホスホネート系薬剤を使用したことがある、又は骨粗鬆症を合併している | - | - | ○ | ○ |
| 治験薬投与後 36 週以内に評価歯の近隣部位の外科的手術を行う予定がある | ○ | ○ | - | - |
| 治験薬投与後 36 週以内に評価部位の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置又は評価歯の補綴処置や根管処置等）を行うことが予想される | - | - | ○ | ○ |
| 骨補填材が必要と判断される又は術後に歯肉弁の著しい陥凹が予想される骨欠損 | - | - | ○ | ○ |

2. 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 試験での FAS の人口統計学的及び他の基準値の要約を表 2.7.3-13～表 2.7.3-18 に示す。なお、治療群ごとの特性は 2.7.6 項に示す。

性別は女性の被験者割合が 55.4%（1D-02 試験）～63.0%（1D-05 試験）であり、すべての試験で男性より多かった。年齢の平均値は 47.5 歳（1D-01 試験）～55.5 歳（1D-05 試験）であり、後期に実施した試験ほど年齢が高かった。高齢者の被験者割合も後期の試験ほど高く、1D-05 試験では 27.2%（72/265 名）であった。喫煙者の被験者割合は 14.0%（1D-05 試験）～22.5%（1D-02 試験）であり、各試験実施時期の国内での喫煙者率[7)]と同程度であった。

骨欠損深さの平均値は 1D-01 試験 4.9 mm、1D-02 試験 4.8 mm、1D-03 試験 5.1 mm、1D-05 試験 5.7 mm であり、投与前の PPD の平均値は 1D-01 試験 5.5 mm、1D-02 試験 5.7 mm、1D-03 試験 6.1 mm、1D-05 試験 6.9 mm であった。深い骨欠損の被験者割合及び深い PPD の被験者割合は後期の試験ほど高かった。これらは 1D-05 試験で骨欠損深さの基準を変更したこと、1D-03 及び 1D-05 試験で PPD の基準を追加したことに起因すると推定した。評価部位の骨壁数は、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%（1D-03 試験）～9.1%（1D-05 試験）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。

投与前のプラーク指数はすべての試験でプラークなしの被験者割合が高く、投与後も同様であった。また、歯の動揺度が中等度以上の被験者割合はすべての試験で 10%以下であり、投与後も同様であった。これらの結果から、すべての試験で歯周組織再生療法の効果を適切に評価できる被験者が組み入れられたと判断した。

表 2.7.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性 1（FAS）

| 項目 \ 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| FAS | | 79 | 249 | 320 | 265 |
| 性別 | 男性 | 30 (38.0) | 111 (44.6) | 125 (39.1) | 98 (37.0) |
| | 女性 | 49 (62.0) | 138 (55.4) | 195 (60.9) | 167 (63.0) |
| 年齢区分 | 20 歳 <= < 30 歳 | 8 (10.1) | 7 (2.8) | 6 (1.9) | 6 (2.3) |
| | 30 歳 <= < 40 歳 | 11 (13.9) | 28 (11.2) | 35 (10.9) | 27 (10.2) |
| | 40 歳 <= < 50 歳 | 17 (21.5) | 59 (23.7) | 69 (21.6) | 49 (18.5) |
| | 50 歳 <= < 60 歳 | 35 (44.3) | 83 (33.3) | 104 (32.5) | 68 (25.7) |
| | 60 歳 <= < 65 歳 | 8 (10.1) | 29 (11.6) | 48 (15.0) | 43 (16.2) |
| | 65 歳 <= | 0 (0.0) | 43 (17.3) | 58 (18.1) | 72 (27.2) |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | 79 (100.0) | 206 (82.7) | 262 (81.9) | 193 (72.8) |
| | 65 歳 <= | 0 (0.0) | 43 (17.3) | 58 (18.1) | 72 (27.2) |
| 後期高齢者・非後期高齢者区分 | < 75 歳 | 79 (100.0) | 247 (99.2) | 312 (97.5) | 258 (97.4) |
| | 75 歳 <= | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 8 (2.5) | 7 (2.6) |
| 喫煙の有無 | なし | 62 (78.5) | 193 (77.5) | 252 (78.8) | 228 (86.0) |
| | あり | 17 (21.5) | 56 (22.5) | 68 (21.3) | 37 (14.0) |
| 評価歯の歯種 | 前歯 | 20 (25.3) | 66 (26.5) | 62 (19.4) | 54 (20.4) |
| | 小臼歯 | 31 (39.2) | 94 (37.8) | 147 (45.9) | 100 (37.7) |
| | 大臼歯 | 28 (35.4) | 89 (35.7) | 111 (34.7) | 111 (41.9) |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 64 (81.0) | 182 (73.1) | 254 (79.4) | 210 (79.2) |
| | 失活 | 15 (19.0) | 66 (26.5) | 63 (19.7) | 55 (20.8) |
| | 不明 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 3 (0.9) | 0 (0.0) |
| 評価対象となる骨欠損深さの区分 | < 4 mm | 22 (27.8) | 61 (24.5) | 58 (18.1) | 2 (0.8) |
| | 4 mm <= < 5 mm | 17 (21.5) | 59 (23.7) | 78 (24.4) | 65 (24.5) |
| | 5 mm <= < 6 mm | 20 (25.3) | 55 (22.1) | 80 (25.0) | 71 (26.8) |
| | 6 mm <= < 7 mm | 8 (10.1) | 36 (14.5) | 49 (15.3) | 58 (21.9) |
| | 7 mm <= | 12 (15.2) | 38 (15.3) | 55 (17.2) | 69 (26.0) |
| 評価対象となる骨欠損の骨壁数の区分 | 2 壁性 | 43 (54.4) | 140 (56.2) | 133 (41.6) | 78 (29.4) |
| | 3 壁性 | 28 (35.4) | 92 (36.9) | 103 (32.2) | 91 (34.3) |
| | 2・3 壁性 | 2 (2.5) | 17 (6.8) | 67 (20.9) | 72 (27.2) |
| | その他 [1)] | 6 (7.6) | 0 (0.0) | 17 (5.3) | 24 (9.1) |
| 投与前の PPD の区分 | < 4 mm | 9 (11.4) | 17 (6.8) | 0(0.0) | 0 (0.0) |
| | 4 mm <= < 5 mm | 10 (12.7) | 22 (8.8) | 23 (7.2) | 0 (0.0) |
| | 5 mm <= < 6 mm | 22 (27.8) | 87 (34.9) | 92 (28.8) | 0 (0.0) |
| | 6 mm <= < 7 mm | 20 (25.3) | 54 (21.7) | 97 (30.3) | 137 (51.7) |
| | 7 mm <= < 8 mm | 13 (16.5) | 39 (15.7) | 58 (18.1) | 59 (22.3) |
| | 8 mm <= < 9 mm | 1 (1.3) | 21 (8.4) | 33 (10.3) | 38 (14.3) |
| | 9 mm <= | 4 (5.1) | 9 (3.6) | 17 (5.3) | 31 (11.7) |
| 投与前の歯肉出血指数 | - (出血なし) | 10 (12.7) | 75 (30.1) | 126 (39.4) | 86 (32.5) |
| | + (出血あり) | 69 (87.3) | 174 (69.9) | 194 (60.6) | 179 (67.5) |

被験者数（試験別の FAS に対する被験者割合）
1) 「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：5.3.5.3-1-(1) 表 01
5.3.5.3-1-(2) 表 01

## 表 2.7.3-14 人口統計学的及び他の基準値の特性 2（FAS）

| 項目 ＼ 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| FAS | | 79 | 249 | 320 | 265 |
| 年齢 (歳) | 平均値 | 47.5 | 52.7 | 53.8 | 55.5 |
| | 標準偏差 | 10.10 | 11.30 | 11.47 | 12.20 |
| | 最大値 | 64 | 76 | 78 | 79 |
| | 75%点 | 54.0 | 61.0 | 62.0 | 65.0 |
| | 中央値 | 50.0 | 55.0 | 56.0 | 57.0 |
| | 25%点 | 40.0 | 45.0 | 46.0 | 47.0 |
| | 最小値 | 24 | 23 | 20 | 24 |
| 評価対象となる骨欠損深さ (mm) | 平均値 | 4.9 | 4.8 | 5.1 | 5.7 |
| | 標準偏差 | 2.09 | 1.63 | 1.88 | 1.57 |
| | 最大値 | 13 | 10 | 15 | 12 |
| | 75%点 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 7.0 |
| | 中央値 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 最小値 | 2 | 2 | 2 | 3 |
| 投与前の PPD (mm) | 平均値 | 5.5 | 5.7 | 6.1 | 6.9 |
| | 標準偏差 | 1.65 | 1.47 | 1.33 | 1.16 |
| | 最大値 | 11 | 10 | 11 | 12 |
| | 75%点 | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 8.0 |
| | 中央値 | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 25%点 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 6.0 |
| | 最小値 | 2 | 1 | 4 | 6 |

Source：5.3.5.3-1-(1) 表 02
5.3.5.3-1-(2) 表 02

## 表 2.7.3-15 投与前から投与 36 週後のプラーク指数（FAS）

| 項目 ＼ 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与前 | 0 (プラークなし) | 46 (58.2) | 171 (68.7) | 187 (58.4) | 164 (61.9) |
| | 1 (肉眼で不明、プローブに付着) | 28 (35.4) | 74 (29.7) | 113 (35.3) | 93 (35.1) |
| | 2 (肉眼で確認) | 5 (6.3) | 4 (1.6) | 19 (5.9) | 8 (3.0) |
| | 3 (多量に付着) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 0 (0.0) |
| 投与 12 週後 | 0 (プラークなし) | 42 (53.2) | 176 (71.0) | 176 (55.0) | 145(54.7) |
| | 1 (肉眼で不明、プローブに付着) | 31 (39.2) | 64 (25.8) | 133 (41.6) | 100(37.7) |
| | 2 (肉眼で確認) | 6 (7.6) | 8 (3.2) | 10 (3.1) | 19(7.2) |
| | 3 (多量に付着) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.4) |
| 投与 24 週後 | 0 (プラークなし) | 48 (60.8) | 181 (73.3) | 208 (65.0) | 154(58.1) |
| | 1 (肉眼で不明、プローブに付着) | 30 (38.0) | 55 (22.3) | 104 (32.5) | 100(37.7) |
| | 2 (肉眼で確認) | 0 (0.0) | 11 (4.5) | 8 (2.5) | 9(3.4) |
| | 3 (多量に付着) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2(0.8) |
| 投与 36 週後 | 0 (プラークなし) | 49 (62.0) | 177 (71.7) | 208 (65.2) | 163(61.5) |
| | 1 (肉眼で不明、プローブに付着) | 27 (34.2) | 60 (24.3) | 96 (30.1) | 96(36.2) |
| | 2 (肉眼で確認) | 2 (2.5) | 10 (4.0) | 15 (4.7) | 6(2.3) |
| | 3 (多量に付着) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

被験者数（試験別の FAS に対する被験者割合）
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 03
5.3.5.3-1-(2) 表 03

表 2.7.3-16 投与前から投与 36 週後の歯の動揺度（FAS）

| 項目 | 試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与前 | 0 (生理的動揺) | 42 (53.2) | 155 (62.2) | 212(66.3) | 192 (72.5) |
| | 1 (軽度の動揺) | 35 (44.3) | 77 (30.9) | 97 (30.3) | 59 (22.3) |
| | 2 (中等度の動揺) | 2 (2.5) | 17 (6.8) | 11 (3.4) | 14 (5.3) |
| | 3 (高度の動揺) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与 12 週後 | 0 (生理的動揺) | 48 (62.3) | 171 (69.0) | 212 (66.3) | 189 (71.3) |
| | 1 (軽度の動揺) | 28 (36.4) | 70 (28.2) | 99 (30.9) | 71 (26.8) |
| | 2 (中等度の動揺) | 1 (1.3) | 7 (2.8) | 9 (2.8) | 5 (1.9) |
| | 3 (高度の動揺) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与 24 週後 | 0 (生理的動揺) | 49 (62.8) | 180 (72.9) | 215 (67.2) | 195 (73.6) |
| | 1 (軽度の動揺) | 29 (37.2) | 63 (25.5) | 99 (30.9) | 67 (25.3) |
| | 2 (中等度の動揺) | 0 (0.0) | 4 (1.6) | 6 (1.9) | 3 (1.1) |
| | 3 (高度の動揺) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与 36 週後 | 0 (生理的動揺) | 50 (64.1) | 182 (73.7) | 226 (70.8) | 197 (74.3) |
| | 1 (軽度の動揺) | 28 (35.9) | 60 (24.3) | 88 (27.6) | 66 (24.9) |
| | 2 (中等度の動揺) | 0 (0.0) | 5 (2.0) | 5 (1.6) | 2 (0.8) |
| | 3 (高度の動揺) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

被験者数（試験別の FAS に対する被験者割合）
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 04
5.3.5.3-1-(2) 表 04

表 2.7.3-17 投与前から投与 36 週後の歯肉炎指数（FAS）

| 項目 | 試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与前 | 0 (正常歯肉) | 18 (22.8) | 79 (31.7) | 109 (34.1) | 108 (40.8) |
| | 1 (軽度の炎症) | 32 (40.5) | 79 (31.7) | 107 (33.4) | 59 (22.3) |
| | 2 (中等度の炎症) | 29 (36.7) | 90 (36.1) | 104 (32.5) | 97 (36.6) |
| | 3 (高度の炎症) | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 0 (0.0) | 1 (0.4) |
| 投与 12 週後 | 0 (正常歯肉) | 46 (58.2) | 169 (68.1) | 178 (55.6) | 151 (57.0) |
| | 1 (軽度の炎症) | 20 (25.3) | 52 (21.0) | 79 (24.7) | 55 (20.8) |
| | 2 (中等度の炎症) | 13 (16.5) | 27 (10.9) | 63 (19.7) | 59 (22.3) |
| | 3 (高度の炎症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与 24 週後 | 0 (正常歯肉) | 54 (68.4) | 182 (73.7) | 210 (65.6) | 177 (66.8) |
| | 1 (軽度の炎症) | 19 (24.1) | 35 (14.2) | 60 (18.8) | 45 (17.0) |
| | 2 (中等度の炎症) | 6 (7.6) | 30 (12.1) | 50 (15.6) | 43 (16.2) |
| | 3 (高度の炎症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 投与 36 週後 | 0 (正常歯肉) | 53 (67.1) | 188 (76.1) | 216 (67.7) | 188 (70.9) |
| | 1 (軽度の炎症) | 18 (22.8) | 40 (16.2) | 63 (19.7) | 44 (16.6) |
| | 2 (中等度の炎症) | 8 (10.1) | 19 (7.7) | 40 (12.5) | 33 (12.5) |
| | 3 (高度の炎症) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

被験者数（試験別の FAS に対する被験者割合）
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 05
5.3.5.3-1-(2) 表 05

表 2.7.3-18 投与前から投与 36 週後の角化歯肉幅（FAS）

| 項目＼試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与前 | 被験者数 | 79 | 249 | 320 | 265 |
| | 平均値 | 4.8 | 4.7 | 4.6 | 4.5 |
| | 標準偏差 | 2.27 | 2.11 | 2.11 | 1.92 |
| | 最大値 | 10 | 13 | 11 | 12 |
| | 75%点 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | 最小値 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 投与 12 週後 | 被験者数 | 79 | 248 | 320 | 265 |
| | 平均値 | 4.1 | 4.5 | 4.3 | 4.2 |
| | 標準偏差 | 2.15 | 2.20 | 2.10 | 1.91 |
| | 最大値 | 10 | 13 | 11 | 12 |
| | 75%点 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 24 週後 | 被験者数 | 79 | 247 | 320 | 265 |
| | 平均値 | 4.1 | 4.6 | 4.3 | 4.2 |
| | 標準偏差 | 2.25 | 2.23 | 2.07 | 1.88 |
| | 最大値 | 10 | 13 | 11 | 12 |
| | 75%点 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 36 週後 | 被験者数 | 79 | 247 | 319 | 265 |
| | 平均値 | 4.1 | 4.5 | 4.3 | 4.1 |
| | 標準偏差 | 2.24 | 2.22 | 2.07 | 1.84 |
| | 最大値 | 10 | 13 | 11 | 12 |
| | 75%点 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 |

単位：mm
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 06
5.3.5.3-1-(2) 表 06

3. 中止した被験者

有効性を評価した4試験での治験を中止した被験者数と中止理由を表2.7.3-19に示す。

治験薬投与後に観察を中止した被験者数は、1D-01試験1名、1D-02試験4名、1D-03試験1名、1D-05試験4名と少なく、4試験間で同程度と判断した。治療群別の中止被験者数を2.7.6項に示す。

**表 2.7.3-19 中止した被験者数と中止理由**

| 試験番号 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|
| 登録被験者数 [1)] | 80 | 267 | 328 | 274 |
| 中止した被験者数 | 2 | 18 | 6 | 11 |
| 治験薬投与中止 | 1 | 14 | 5 | 7 |
| 対象として不適格 | 0 | 2 | 0 | 6 |
| 同意の撤回 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| 被験者の都合 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| その他 [2)] | 1 | 9 | 3 | 1 |
| 治験薬投与後の観察中止 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 同意の撤回 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 被験者の都合 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| 有害事象 | 0 | 1 | 0 | 3 [3)] |

1) 1D-03及び1D-05試験では本登録被験者数
2) 1D-01：治験分担医師の判断1名
1D-02：治験責任医師の判断1名、治験薬保管不備のため割付け治験薬が投与できなかった8名
1D-03：治験分担医師の判断3名
1D-05：治験薬調製不具合及び治験薬在庫切れのため、割付け治験薬が投与できなかった1名
3) 3名中2名の中止理由は「有害事象」且つ「有害事象による治療方針の変更」、1名の中止理由は「有害事象」であった
Source：5.3.5.1-1 図 10.1 付録 16.3.1
5.3.5.1-2 図 10.1 付録 16.2.1 (2)
5.3.5.1-3 図 10.1.1
5.3.5.1-4 図 10.1-1

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

1. 新生歯槽骨の増加率

有効性を評価した4試験でのFASを対象とした投与36週後の新生歯槽骨の増加率を表2.7.3-20に、新生歯槽骨の増加率の経時変化を表2.7.3-21に示す。

投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は、1D-01試験でPBO群22.390%、0.03%群20.189%、0.1%群28.392%、0.3%群43.738%であり、KCB-1Dの用量増加に伴い上昇する傾向が見られた。1D-02試験ではPBO群15.105%、0.2%群32.717%、0.3%群50.575%、0.4%群45.183%であり、PBO群と比較してすべてのKCB-1D群で有意に高かった（P <= 0.005、Dunnettの多重比較）。1D-03試験では、PBO群21.579%、0.3%群37.131%であり、PBO群と比較して0.3%群で有意に高かった（P < 0.001、Aspin-Welchの検定）。また、PPSを対象とした群間比較の結果でもPBO群と比較して0.3%群で有意に高く（P < 0.001、Aspin-Welchの検定）、FASの結果を支持するものであった（5.3.5.1-3 表 14.2u 表 14.2v）。また、投与36週後の新生歯槽骨の増加率の群間差（0.3%群-PBO群）の平均値（95%信頼区間）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）%であった。

1D-05試験での投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値はEMD群23.286%、0.3%

群 34.369%であり、群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（95%信頼区間）は 11.083（4.5304 - 17.6359）%であった。また、参考群として設定した FOP 群との群間差（0.3%群-FOP 群）の平均値（95%信頼区間）は、21.068（12.6687 - 29.4673）%であり、95%信頼区間の上限値は 1D-02 試験の 95%信頼区間に、下限値は 1D-03 試験の 95%信頼区間に含まれていた（5.3.5.3-1-(1) 表 07）。

更に、新生歯槽骨の増加率の平均値は、PBO 群を含むすべての群で投与 12、24、36 週後と経時的に上昇する傾向が見られた。なお、安全性の確認を目的に投与 72 週後に実施した 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）。

**表 2.7.3-20 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)]<br>平均値（95%信頼区間） | P 値 [2)] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | PBO | 20 | 22.390 ± 27.6440 | | |
| | 0.03% | 19 | 20.189 ± 38.0931 | -2.201 (-31.5403 - 27.1392) | 0.998 |
| | 0.1% | 20 | 28.392 ± 36.9725 | 6.003 (-22.9587 - 34.9637) | 0.955 |
| | 0.3% | 20 | 43.738 ± 69.5488 | 21.348 (-7.6132 - 50.3092) | 0.330 |
| 1D-02 | PBO | 61 | 15.105 ± 21.8977 | | |
| | 0.2% | 68 | 32.717 ± 33.1802 | 17.612 (6.7434 - 28.4803) | 0.005 |
| | 0.3% | 57 | 50.575 ± 31.4645 | 35.470 (24.1163 - 46.8233) | < 0.001 |
| | 0.4% | 63 | 45.183 ± 36.3414 | 30.079 (19.0081 - 41.1491) | < 0.001 |
| 1D-03 | PBO | 100 | 21.579 ± 26.3177 | | |
| | 0.3% | 208 | 37.131 ± 32.0493 | 15.552 (8.2935 - 22.8108) | < 0.001 |
| 1D-05 | FOP | 42 | 13.301 ± 20.6043 | | |
| | EMD | 112 | 23.286 ± 25.1110 | | |
| | 0.3% | 110 | 34.369 ± 24.4158 | 11.083 (4.5304 - 17.6359) | - |

1) 1D-01～1D-03 試験：PBO 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
-：算出していない
Source：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

表 2.7.3-21 新生歯槽骨の増加率の経時的変化（FAS）

| 試験番号 | 評価時期 | 治療群 | 被験者数 | 平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | 12 週 | PBO | 20 | 6.299 ± 19.7686 |
| | | 0.03% | 19 | 2.029 ± 18.7900 |
| | | 0.1% | 20 | -0.401 ± 32.3113 |
| | | 0.3% | 20 | 4.659 ± 54.1483 |
| | 24 週 | PBO | 20 | 16.570 ± 27.9933 |
| | | 0.03% | 19 | 12.329 ± 27.4954 |
| | | 0.1% | 20 | 12.223 ± 23.1031 |
| | | 0.3% | 20 | 23.990 ± 67.7108 |
| | 36 週 | PBO | 20 | 22.390 ± 27.6440 |
| | | 0.03% | 19 | 20.189 ± 38.0931 |
| | | 0.1% | 20 | 28.392 ± 36.9725 |
| | | 0.3% | 20 | 43.738 ± 69.5488 |
| 1D-02 | 12 週 | PBO | 59 | 4.650 ± 13.9268 |
| | | 0.2% | 67 | 6.441 ± 17.0765 |
| | | 0.3% | 57 | 15.887 ± 23.9569 |
| | | 0.4% | 63 | 13.343 ± 24.1831 |
| | 24 週 | PBO | 59 | 12.063 ± 19.6444 |
| | | 0.2% | 66 | 18.250 ± 23.4298 |
| | | 0.3% | 57 | 31.735 ± 24.2984 |
| | | 0.4% | 61 | 34.735 ± 33.0390 |
| | 36 週 | PBO | 61 | 15.105 ± 21.8977 |
| | | 0.2% | 67 | 33.241 ± 33.1456 |
| | | 0.3% | 57 | 50.575 ± 31.4645 |
| | | 0.4% | 61 | 46.563 ± 36.0894 |
| 1D-03 | 12 週 | PBO | 100 | 5.746 ± 17.4193 |
| | | 0.3% | 205 | 7.656 ± 18.8780 |
| | 24 週 | PBO | 100 | 14.263 ± 19.6299 |
| | | 0.3% | 205 | 23.756 ± 25.9038 |
| | 36 週 | PBO | 100 | 21.579 ± 26.3177 |
| | | 0.3% | 206 | 37.081 ± 32.1937 |
| 1D-05 | 12 週 | FOP | 42 | 4.621 ± 13.4055 |
| | | EMD | 110 | 4.634 ± 15.3755 |
| | | 0.3% | 110 | 7.952 ± 16.2343 |
| | 24 週 | FOP | 42 | 11.707 ± 17.3369 |
| | | EMD | 112 | 16.149 ± 22.6552 |
| | | 0.3% | 110 | 22.726 ± 20.7774 |
| | 36 週 | FOP | 42 | 13.301 ± 20.6043 |
| | | EMD | 112 | 23.286 ± 25.1110 |
| | | 0.3% | 110 | 34.369 ± 24.4158 |

単位：%
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.1-3 表 14.2c
5.3.5.1-4 表 14.2-13
5.3.5.3-1-(2) 表 07 表 08

2. 新生歯槽骨の増加量

1D-05 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量を表 2.7.3-22 に示す。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、FOP 群 0.676 mm、EMD 群 1.359 mm と EMD 群で大きく、平均値の群間差（EMD 群-FOP 群）は非劣性マージンである 0.30 mm を上回っていた。また、EMD 群の信頼区間の下限値は 1.0683 mm と FOP 群の平均値より大きいことから、本試験は分析感度を有していると判断した（5.3.5.1-4 表 11.4.1-1）。更に、0.3%群の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値は、1.927 mm であり、群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（95%信頼区間）は 0.568（0.1764 - 0.9592）mm であった。信頼区間の下限値は非劣性マージンを上回っており、エムドゲイン®ゲルに対する非劣性が検証された（P < 0.001、Student の t 検定）。また、FAS を対象とした群間比較の結果でも信頼区間の下限値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 を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の群間差（0.3%群-EMD 群）の平均値（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）。

**表 2.7.3-22 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量（1D-05 試験）**

| 解析対象集団 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| PPS | FOP | 43 | 0.676 ± 1.0530 | | |
| | EMD | 109 | 1.359 ± 1.5306 | | |
| | 0.3% | 108 | 1.927 ± 1.3904 | 0.568 (0.1764 - 0.9592) | < 0.001[2)] |
| FAS | FOP | 43 | 0.676 ± 1.0530 | | |
| | EMD | 112 | 1.341 ± 1.5144 | | |
| | 0.3% | 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：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

3. 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 を対象とした臨床的アタッチメントの獲得量を表 2.7.3-23 に、臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化を表 2.7.3-24 に示す。

プラセボを対照に実施した3試験での投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量の群間差（0.3%群-PBO 群）の平均値（95%信頼区間）は、1D-01 試験で-0.7（-1.79 - 0.49）mm、1D-02 試験で 0.5（-0.09 - 1.15）mm、1D-03 試験で 0.1（-0.25 - 0.47）mm であった。すべての試験で PBO 群に対する有意な差はなく、この結果は投与 12、24 週後でも同様であった。プラセボを対照とした 3 試験の結果から、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%は影響しないと判断した。

**表 2.7.3-23 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)] 平均値（95%信頼区間） | P 値 [2)] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | PBO | 20 | 2.6 ± 1.54 | | |
| | 0.03% | 19 | 2.0 ± 2.08 | -0.6 (-1.71 - 0.61) | 0.665 |
| | 0.1% | 20 | 2.0 ± 2.03 | -0.5 (-1.67 - 0.62) | 0.687 |
| | 0.3% | 20 | 1.9 ± 1.55 | -0.7 (-1.79 - 0.49) | 0.536 |
| 1D-02 | PBO | 61 | 1.8 ± 1.51 | | |
| | 0.2% | 68 | 2.1 ± 1.72 | 0.3 (-0.26 - 0.92) | 0.553 |
| | 0.3% | 57 | 2.3 ± 1.68 | 0.5 (-0.09 - 1.15) | 0.221 |
| | 0.4% | 63 | 2.2 ± 1.87 | 0.5 (-0.15 - 1.05) | 0.320 |
| 1D-03 | PBO | 106 | 2.0 ± 1.48 | | |
| | 0.3% | 213 | 2.1 ± 1.58 | 0.1 (- 0.25 - 0.47) | 0.541 |
| 1D-05 | FOP | 43 | 1.7 ± 1.39 | | |
| | EMD | 112 | 2.3 ± 1.51 | | |
| | 0.3% | 109 | 2.7 ± 1.29 | 0.4 (0.03 - 0.78) | - |

-：算出していない
1) 1D-01～1D-03 試験：PBO 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：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

表 2.7.3-24 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS）

| 試験番号 | 評価時期 | 治療群 | 被験者数 | 平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | 12 週 | PBO | 20 | 1.9 ± 1.48 |
| | | 0.03% | 19 | 0.8 ± 2.03 |
| | | 0.1% | 20 | 1.5 ± 2.30 |
| | | 0.3% | 20 | 1.8 ± 1.31 |
| | 24 週 | PBO | 20 | 2.3 ± 1.52 |
| | | 0.03% | 19 | 1.4 ± 1.96 |
| | | 0.1% | 20 | 1.7 ± 2.36 |
| | | 0.3% | 20 | 2.1 ± 1.45 |
| | 36 週 | PBO | 20 | 2.6 ± 1.54 |
| | | 0.03% | 19 | 2.0 ± 2.08 |
| | | 0.1% | 20 | 2.0 ± 2.03 |
| | | 0.3% | 20 | 1.9 ± 1.55 |
| 1D-02 | 12 週 | PBO | 61 | 1.6 ± 1.52 |
| | | 0.2% | 67 | 1.8 ± 1.51 |
| | | 0.3% | 57 | 1.9 ± 1.26 |
| | | 0.4% | 63 | 1.8 ± 1.71 |
| | 24 週 | PBO | 61 | 1.7 ± 1.67 |
| | | 0.2% | 67 | 2.0 ± 1.60 |
| | | 0.3% | 57 | 2.2 ± 1.69 |
| | | 0.4% | 62 | 2.2 ± 1.88 |
| | 36 週 | PBO | 61 | 1.8 ± 1.51 |
| | | 0.2% | 67 | 2.1 ± 1.74 |
| | | 0.3% | 57 | 2.3 ± 1.68 |
| | | 0.4% | 62 | 2.2 ± 1.89 |
| 1D-03 | 12 週 | PBO | 106 | 1.7 ± 1.33 |
| | | 0.3% | 212 | 1.7 ± 1.44 |
| | 24 週 | PBO | 106 | 1.8 ± 1.51 |
| | | 0.3% | 213 | 1.9 ± 1.50 |
| | 36 週 | PBO | 106 | 2.0 ± 1.48 |
| | | 0.3% | 211 | 2.1 ± 1.58 |
| 1D-05 | 12 週 | FOP | 43 | 1.4 ± 1.14 |
| | | EMD | 112 | 2.0 ± 1.40 |
| | | 0.3% | 109 | 2.3 ± 1.40 |
| | 24 週 | FOP | 43 | 1.7 ± 1.19 |
| | | EMD | 112 | 2.1 ± 1.39 |
| | | 0.3% | 109 | 2.6 ± 1.34 |
| | 36 週 | FOP | 43 | 1.7 ± 1.39 |
| | | EMD | 112 | 2.3 ± 1.51 |
| | | 0.3% | 109 | 2.7 ± 1.29 |

単位：mm
1D-01 及び 1D-05 試験：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.1-3 表 14.2c
5.3.5.1-4 表 14.2-13
5.3.5.3-1-(2) 表 07 表 08

#### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性を評価した 4 試験で、主な人口統計学的及び他の基準値の特性による部分集団解析を行った。1D-01 試験は治療群当たりの被験者数が 20 名以下と少なく、部分集団の評価が困難なため、本項では 1D-02、1D-03、1D-05 試験での投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の結果を表 2.7.3-25～表 2.7.3-31 に示す。また、各部分集団の中には被験者数が少ない層があるが、参考として平均値の群間差（KCB-1D 群-対照群）とその 95%信頼区間も同表中に示す。

1D-02 及び 1D-03 試験での 0.3%群の平均値は、すべての部分集団で PBO 群の平均値より高かった。この結果は、選択基準の変更に伴い 1D-05 試験では被験者数が少なかった「評価対象となる骨欠損深さの区分：4 mm 未満」の部分集団でも同様であった。

更に、1D-05 試験での 0.3%群の平均値は、「評価の対象となる骨欠損の深さ：5 mm 以上 6 mm 未満」の層を除くすべての部分集団で EMD 群の平均値より高かった。

これらの結果から、KCB-1D 0.3%は本治験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歯周組織再生効果を有していると考えられた。

表 2.7.3-25 部分集団「性別」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | 男性 | PBO | 26 | 18.832 ± 26.5590 | |
| | | 0.2% | 32 | 34.982 ± 33.5694 | 16.150 (0.3291 - 31.9710) |
| | | 0.3% | 21 | 45.532 ± 27.9792 | 26.700 (9.1198 - 44.2809) |
| | | 0.4% | 32 | 36.551 ± 30.8673 | 17.719 (1.8981 - 33.5400) |
| | 女性 | PBO | 35 | 12.336 ± 17.5790 | |
| | | 0.2% | 36 | 30.703 ± 33.1739 | 18.367 (3.4394 - 33.2947) |
| | | 0.3% | 36 | 53.516 ± 33.3546 | 41.180 (26.2522 - 56.1074) |
| | | 0.4% | 31 | 54.095 ± 39.7913 | 41.758 (26.2485 - 57.2679) |
| 1D-03 | 男性 | PBO | 31 | 15.699 ± 28.6839 | |
| | | 0.3% | 89 | 33.461 ± 34.0568 | 17.762 (4.2266 - 31.2976) |
| | 女性 | PBO | 69 | 24.221 ± 24.9508 | |
| | | 0.3% | 119 | 39.876 ± 30.3173 | 15.655 (7.1557 - 24.1548) |
| 1D-05 | 男性 | EMD | 40 | 18.277 ± 22.3557 | |
| | | 0.3% | 40 | 31.281 ± 21.0561 | 13.004 (3.3367 - 22.6709) |
| | 女性 | EMD | 72 | 26.068 ± 26.2545 | |
| | | 0.3% | 70 | 36.133 ± 26.1234 | 10.065 (1.3739 - 18.7564) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 08
5.3.5.3-1-(2) 表 09

表 2.7.3-26 部分集団「高齢者・非高齢者の区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | < 65 歳 | PBO | 51 | 14.562 ± 22.8273 | |
| | | 0.2% | 54 | 31.650 ± 34.4082 | 17.088 (4.7209 - 29.4548) |
| | | 0.3% | 48 | 52.918 ± 31.5324 | 38.356 (25.6191 - 51.0928) |
| | | 0.4% | 53 | 44.314 ± 37.4382 | 29.752 (17.3285 - 42.1755) |
| | 65 歳 <= | PBO | 10 | 17.871 ± 17.0774 | |
| | | 0.2% | 14 | 36.830 ± 28.7105 | 18.959 (-3.9277 - 41.8457) |
| | | 0.3% | 9 | 38.074 ± 29.6630 | 20.203 (-5.1944 - 45.6013) |
| | | 0.4% | 10 | 49.789 ± 31.1750 | 31.918 (7.1975 - 56.6385) |
| 1D-03 | < 65 歳 | PBO | 83 | 22.230 ± 26.1865 | |
| | | 0.3% | 169 | 36.977 ± 32.5245 | 14.748 (6.6721 - 22.8228) |
| | 65 歳 <= | PBO | 17 | 18.401 ± 27.5366 | |
| | | 0.3% | 39 | 37.798 ± 30.2982 | 19.397 (2.2036 - 36.5894) |
| 1D-05 | < 65 歳 | EMD | 84 | 25.184 ± 25.8465 | |
| | | 0.3% | 77 | 36.433 ± 24.5505 | 11.249 (3.3858 - 19.1123) |
| | 65 歳 <= | EMD | 28 | 17.592 ± 22.2232 | |
| | | 0.3% | 33 | 29.553 ± 23.7682 | 11.961 (0.0982 - 23.8244) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 09
5.3.5.3-1-(2) 表 09

表 2.7.3-27 部分集団「喫煙の有無」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | なし | PBO | 53 | 16.266 ± 22.4846 | |
| | | 0.2% | 50 | 35.655 ± 33.5584 | 19.390 (7.1299 - 31.6496) |
| | | 0.3% | 45 | 50.578 ± 30.6072 | 34.312 (21.7065 - 46.9173) |
| | | 0.4% | 45 | 47.599 ± 38.4765 | 31.333 (18.7276 - 43.9384) |
| | あり | PBO | 8 | 7.414 ± 16.6348 | |
| | | 0.2% | 18 | 24.553 ± 31.5749 | 17.140 (-9.0165 - 43.2956) |
| | | 0.3% | 12 | 50.563 ± 35.9565 | 43.150 (15.0535 - 71.2457) |
| | | 0.4% | 18 | 39.145 ± 30.5104 | 31.731 (5.5752 - 57.8873) |
| 1D-03 | なし | PBO | 84 | 22.554 ± 26.6165 | |
| | | 0.3% | 162 | 38.193 ± 31.7889 | 15.639 (7.6596 - 23.6183) |
| | あり | PBO | 16 | 16.461 ± 24.8595 | |
| | | 0.3% | 46 | 33.393 ± 33.0320 | 16.931 (-1.1766 - 35.0394) |
| 1D-05 | なし | EMD | 97 | 24.422 ± 25.4236 | |
| | | 0.3% | 93 | 35.203 ± 24.6461 | 10.781 (3.6105 - 17.9513) |
| | あり | EMD | 15 | 15.939 ± 22.3714 | |
| | | 0.3% | 17 | 29.808 ± 23.2865 | 13.869 (-2.6727 - 30.4100) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 10
5.3.5.3-1-(2) 表 09

表 2.7.3-28 部分集団「評価歯の歯種」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | 前歯 | PBO | 16 | 18.489 ± 23.7807 | |
| | | 0.2% | 19 | 22.100 ± 29.7623 | 3.611 (-15.9274 - 23.1487) |
| | | 0.3% | 16 | 56.302 ± 32.5354 | 37.813 (17.4543 - 58.1707) |
| | | 0.4% | 15 | 39.649 ± 28.2083 | 21.159 (0.4646 - 41.8540) |
| | 小臼歯 | PBO | 22 | 13.860 ± 23.2854 | |
| | | 0.2% | 26 | 45.195 ± 31.4010 | 31.335 (13.5802 - 49.0896) |
| | | 0.3% | 21 | 46.730 ± 29.5620 | 32.870 (14.1717 - 51.5684) |
| | | 0.4% | 25 | 50.112 ± 36.5964 | 36.252 (18.3352 - 54.1686) |
| | 大臼歯 | PBO | 23 | 13.940 ± 19.8320 | |
| | | 0.2% | 23 | 27.380 ± 34.5898 | 13.440 (-6.0245 - 32.9045) |
| | | 0.3% | 20 | 50.029 ± 33.4374 | 36.089 (15.9074 - 56.2697) |
| | | 0.4% | 23 | 43.435 ± 41.2658 | 29.495 (10.0303 - 48.9592) |
| 1D-03 | 前歯 | PBO | 18 | 20.998 ± 32.7562 | |
| | | 0.3% | 43 | 39.458 ± 33.5302 | 18.460 (-0.2512 - 37.1713) |
| | 小臼歯 | PBO | 46 | 23.881 ± 23.8243 | |
| | | 0.3% | 96 | 40.591 ± 30.4115 | 16.710 (6.6200 - 26.8003) |
| | 大臼歯 | PBO | 36 | 18.928 ± 26.3406 | |
| | | 0.3% | 69 | 30.867 ± 32.8658 | 11.939 (-0.6214 - 24.4995) |
| 1D-05 | 前歯 | EMD | 23 | 24.429 ± 24.4528 | |
| | | 0.3% | 23 | 40.678 ± 21.8837 | 16.249 (2.4592 - 30.0392) |
| | 小臼歯 | EMD | 42 | 21.017 ± 22.0746 | |
| | | 0.3% | 41 | 29.009 ± 21.2309 | 7.992 (-1.4710 - 17.4541) |
| | 大臼歯 | EMD | 47 | 24.753 ± 28.1731 | |
| | | 0.3% | 46 | 35.992 ± 27.5672 | 11.238 (-0.2456 - 22.7223) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 11
5.3.5.3-1-(2) 表 09

表 2.7.3-29 部分集団「歯髄の生活/失活」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | 生活 | PBO | 48 | 16.103 ± 22.8116 | |
| | | 0.2% | 49 | 30.980 ± 31.2887 | 14.876 (3.2218 - 26.5310) |
| | | 0.3% | 45 | 49.157 ± 28.1591 | 33.054 (21.1459 - 44.9623) |
| | | 0.4% | 40 | 46.747 ± 33.6670 | 30.644 (18.3576 - 42.9302) |
| | 失活 | PBO | 13 | 11.418 ± 18.4594 | |
| | | 0.2% | 19 | 37.195 ± 38.1848 | 25.777 (-1.1082 - 52.6613) |
| | | 0.3% | 11 | 59.031 ± 43.3823 | 47.612 (17.0126 - 78.2119) |
| | | 0.4% | 23 | 42.464 ± 41.2360 | 31.046 (5.1284 - 56.9636) |
| | 不明 | PBO | 0 | - | |
| | | 0.2% | 0 | - | - |
| | | 0.3% | 1 | 21.349 | - |
| | | 0.4% | 0 | - | - |
| 1D-03 | 生活 | PBO | 82 | 20.077 ± 25.7051 | |
| | | 0.3% | 163 | 37.754 ± 32.2917 | 17.677 (9.608 - 25.746) |
| | 失活 | PBO | 17 | 26.879 ± 28.8250 | |
| | | 0.3% | 43 | 33.602 ± 31.3527 | 6.723 (-10.869 - 24.315) |
| | 不明 | PBO | 1 | 54.620 | |
| | | 0.3% | 2 | 62.245 ± 23.4547 | 7.625 (-357.374 - 372.624) |
| 1D-05 | 生活 | EMD | 87 | 22.520 ± 27.2871 | |
| | | 0.3% | 93 | 35.206 ± 23.8223 | 12.685 (5.1635 - 20.2072) |
| | 失活 | EMD | 25 | 25.949 ± 15.4506 | |
| | | 0.3% | 17 | 29.791 ± 27.7789 | 3.842 (-9.6642 - 17.3482) |
| | 不明 | EMD | 0 | - | |
| | | 0.3% | 0 | - | - |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 12

表 2.7.3-30 部分集団「評価対象となる骨欠損深さの区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | < 4 mm | PBO | 12 | 19.157 ± 17.1494 | |
| | | 0.2% | 17 | 31.056 ± 32.9349 | 11.899 (-10.5649 - 34.3633) |
| | | 0.3% | 13 | 45.053 ± 26.6132 | 25.896 (2.0451 - 49.7477) |
| | | 0.4% | 18 | 49.107 ± 34.6814 | 29.950 (7.7456 - 52.1544) |
| | 4 mm <= < 5 mm | PBO | 13 | 13.888 ± 24.6314 | |
| | | 0.2% | 18 | 23.903 ± 31.7476 | 10.014 (-15.6429 - 35.6715) |
| | | 0.3% | 18 | 58.870 ± 36.2116 | 44.982 (19.3243 - 70.6388) |
| | | 0.4% | 10 | 52.507 ± 48.6966 | 38.619 (8.9683 - 68.2688) |
| | 5 mm <= < 6 mm | PBO | 18 | 14.240 ± 25.4032 | |
| | | 0.2% | 12 | 32.063 ± 27.5627 | 17.823 (-6.0453 - 41.6903) |
| | | 0.3% | 11 | 41.640 ± 29.9656 | 27.400 (2.8899 - 51.9101) |
| | | 0.4% | 15 | 41.197 ± 41.9713 | 26.957 (4.5673 - 49.3474) |
| | 6 mm <= < 7 mm | PBO | 5 | 17.152 ± 13.7569 | |
| | | 0.2% | 12 | 32.764 ± 35.6071 | 15.612 (-19.7792 - 51.0036) |
| | | 0.3% | 10 | 47.945 ± 32.4975 | 30.793 (-5.6244 - 67.2104) |
| | | 0.4% | 9 | 45.158 ± 35.1549 | 28.006 (-9.0799 - 65.0915) |
| | 7 mm <= | PBO | 13 | 12.991 ± 22.7645 | |
| | | 0.2% | 9 | 54.290 ± 37.6330 | 41.299 (17.6225 - 64.9760) |
| | | 0.3% | 5 | 59.982 ± 28.0227 | 46.991 (18.2581 - 75.7243) |
| | | 0.4% | 11 | 37.562 ± 19.6306 | 24.571 (2.2023 - 46.9397) |
| 1D-03 | < 4 mm | PBO | 17 | 14.902 ± 33.4666 | |
| | | 0.3% | 39 | 31.808 ± 35.5032 | 16.907 (-3.4357 - 37.2491) |
| | 4 mm <= < 5 mm | PBO | 26 | 21.318 ± 23.2241 | |
| | | 0.3% | 50 | 43.577 ± 33.7232 | 22.259 (7.5257 - 36.9930) |
| | 5 mm <= < 6 mm | PBO | 22 | 25.613 ± 22.2822 | |
| | | 0.3% | 52 | 33.982 ± 30.8271 | 8.369 (-6.1314 - 22.8689) |
| | 6 mm <= < 7 mm | PBO | 14 | 17.551 ± 21.1731 | |
| | | 0.3% | 35 | 36.492 ± 28.7634 | 18.941 (1.8413 - 36.0407) |
| | 7 mm <= | PBO | 21 | 25.767 ± 30.9819 | |
| | | 0.3% | 32 | 39.363 ± 30.3375 | 13.596 (-3.6514 - 30.8440) |
| 1D-05 | < 4 mm | EMD | 2 | 18.261 ± 29.8777 | |
| | | 0.3% | 0 | - | - |
| | 4 mm <= < 5 mm | EMD | 25 | 23.823 ± 25.6548 | |
| | | 0.3% | 29 | 37.939 ± 18.2946 | 14.116 (2.0676 - 26.1636) |
| | 5 mm <= < 6 mm | EMD | 27 | 28.575 ± 26.5513 | |
| | | 0.3% | 31 | 27.127 ± 27.0263 | -1.448 (-15.5842 - 12.6880) |
| | 6 mm <= < 7 mm | EMD | 25 | 15.368 ± 24.5112 | |
| | | 0.3% | 24 | 33.653 ± 25.5064 | 18.285 (3.9104 - 32.6592) |
| | 7 mm <= | EMD | 33 | 24.853 ± 23.7787 | |
| | | 0.3% | 26 | 39.682 ± 25.2897 | 14.829 (1.9885 - 27.6693) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 13
5.3.5.3-1-(2) 表 09

## 表 2.7.3-31 「評価対象となる骨欠損の骨壁数の区分」の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS）

| 試験番号 | 項目 | 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） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02 | 2 壁性 | PBO | 32 | 12.296 ± 18.3100 | |
| | | 0.2% | 34 | 37.363 ± 36.4482 | 25.067 (9.8407 - 40.2933) |
| | | 0.3% | 39 | 48.492 ± 33.8609 | 36.196 (21.4501 - 50.9411) |
| | | 0.4% | 35 | 39.910 ± 32.1335 | 27.614 (12.4936 - 42.7346) |
| | 3 壁性 | PBO | 23 | 21.245 ± 27.0987 | |
| | | 0.2% | 30 | 26.401 ± 29.4554 | 5.156 (-12.7755 - 23.0877) |
| | | 0.3% | 16 | 57.724 ± 25.7017 | 36.479 (15.4159 - 57.5412) |
| | | 0.4% | 23 | 51.640 ± 43.7196 | 30.395 (11.3162 - 49.4742) |
| | 2・3 壁性 | PBO | 6 | 6.547 ± 11.5145 | |
| | | 0.2% | 4 | 40.588 ± 29.3441 | 34.041 (3.5729 - 64.5088) |
| | | 0.3% | 2 | 34.000 ± 20.6475 | 27.453 (-11.0859 - 65.9926) |
| | | 0.4% | 5 | 52.394 ± 25.1652 | 45.847 (17.2659 - 74.4288) |
| 1D-03 | 2 壁性 | PBO | 40 | 17.155 ± 21.1245 | |
| | | 0.3% | 86 | 35.666 ± 31.7867 | 18.511 (7.5784 - 29.4437) |
| | 3 壁性 | PBO | 35 | 28.342 ± 29.9113 | |
| | | 0.3% | 64 | 36.557 ± 32.2543 | 8.215 (-4.9087 - 21.3385) |
| | 2・3 壁性 | PBO | 20 | 24.944 ± 27.0549 | |
| | | 0.3% | 46 | 44.318 ± 32.5762 | 19.374 (2.7650 - 35.9822) |
| | その他 [2)] | PBO | 5 | -3.832 ± 15.8138 | |
| | | 0.3% | 12 | 23.144 ± 27.8210 | 26.976 (-1.5977 - 55.5500) |
| 1D-05 | 2 壁性 | EMD | 39 | 26.590 ± 28.0186 | |
| | | 0.3% | 29 | 30.172 ± 17.5994 | 3.583 (-8.2420 - 15.4074) |
| | 3 壁性 | EMD | 34 | 24.032 ± 26.0819 | |
| | | 0.3% | 40 | 41.087 ± 29.1409 | 17.055 (4.1372 - 29.9734) |
| | 2・3 壁性 | EMD | 22 | 17.402 ± 24.0741 | |
| | | 0.3% | 38 | 30.569 ± 22.0605 | 13.167 (0.9348 - 25.3991) |
| | その他 [2)] | EMD | 17 | 21.828 ± 16.3906 | |
| | | 0.3% | 3 | 33.491 ± 34.0086 | 11.663 (-13.5515 - 36.8782) |

1) 1D-02 及び 1D-03 試験：PBO 群との差、1D-05 試験：EMD 群との差
2) 「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」
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(1) 表 14
5.3.5.3-1-(2) 表 09

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

KCB-1D はフラップ手術時に投与する歯周組織再生剤として開発しており、用法は有効性を評価したすべての試験でフラップ手術時の単回投与とした。

用量を検討した 1D-02 試験での FAS を対象とした投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.7.3-32 に、用量反応の傾向性の検討結果を表 2.7.3-33 に示す。投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値は PBO 群 15.105%、0.2%群 32.717%、0.3%群 50.575%、0.4%群 45.183%であり、PBO 群に対してすべての KCB-1D 群で有意に高かった（P <= 0.005、Dunnett の多重比較）。また、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。更に、0.3%群は 1D-03 試験で投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率が PBO 群に対し有意に高いことが検証され、1D-05 試験で投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量が既存治療であるエムドゲイン®ゲルに劣らないことが検証されたことから、臨床的に意義のある歯周組織再生効果を有すると判断した。安全性についても、1D-03 及び 1D-05 試験で 0.3%の投与により口腔内の副作用は発生しなかった。

以上の結果から、フラップ手術時の KCB-1D 0.3%の単回投与は有効かつ安全な用法用量であり、臨床推奨用量として適切と判断した。

なお、1D-01～1D-03 試験では対象の骨欠損を確実に治験薬で満たすために 1 欠損当たりの投与量を 0.2 mL としたが、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、臨床薬理試験（1D-04）（資料番号：5.3.3.2-1）及び 1D-05 試験では適量（骨欠損を満たす量）とした。市販後も 1 ヵ所当たりの投与量を適量とし、薬剤の曝露を最小にすることが妥当と考える。

**表 2.7.3-32 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（1D-02 試験、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-02 | PBO | 61 | 15.105 ± 21.8977 | | |
| | 0.2% | 68 | 32.717 ± 33.1802 | 17.612 (6.7434 - 28.4803) | 0.005 |
| | 0.3% | 57 | 50.575 ± 31.4645 | 35.470 (24.1163 - 46.8233) | < 0.001 |
| | 0.4% | 63 | 45.183 ± 36.3414 | 30.079 (19.0081 - 41.1491) | < 0.001 |

1) PBO 群との差
2) Dunnett の多重比較
単位：%
LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.3-1-(2) 表 07

**表 2.7.3-33 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する用量反応の傾向性の検討（1D-02 試験、FAS）**

| | 自由度 | 平方和 | F 値 | P 値 | 寄与率(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 治療群 | 3 | 44756 | 15.239 | < 0.001 | 100.0 |
| 反応パターン | | | | | |
| 直線的に増加 | 1 | 36214 | 36.991 | < 0.001 | 80.9 |
| 0.2%から飽和 | 1 | 35344 | 36.102 | < 0.001 | 79.0 |
| 0.3%から飽和 | 1 | 44194 | 45.141 | < 0.001 | 98.7 |
| 0.3%から立ち上がる | 1 | 25490 | 26.036 | < 0.001 | 57.0 |
| 0.4%から立ち上がる | 1 | 7209 | 7.363 | 0.007 | 16.1 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.1b 改変

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

KCB-1D の用法はフラップ手術時の単回投与のため、複数回投与時の効果及び耐薬性は検討していない。

### 2.7.3.6 付録

なし

目次

2.7.4 臨床的安全性 ---- 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 ---- 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ---- 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ---- 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 ---- 21
2.7.4.2 有害事象 ---- 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ---- 28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ---- 62
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ---- 63
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ---- 66
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ---- 66
2.7.4.5.1 内因性要因 ---- 66
2.7.4.5.2 外因性要因 ---- 69
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ---- 71
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ---- 71
2.7.4.5.5 過量投与 ---- 71
2.7.4.5.6 薬物乱用 ---- 71
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ---- 71
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ---- 71
2.7.4.6 市販後データ ---- 72
2.7.4.7 付録 ---- 77

表 2.7.4-1 略号一覧 ---- 3
表 2.7.4-2 用語の定義 ---- 4
表 2.7.4-3 併合データでの投与群の定義 ---- 4
表 2.7.4-4 安全性を評価した試験の要約 ---- 5
表 2.7.4-5 治験実施計画書に明記した有害事象に該当しない事象 ---- 10
表 2.7.4-6 治験薬との因果関係の判定基準 ---- 11
表 2.7.4-7 程度判定の基準 ---- 12
表 2.7.4-8 臨床検査項目 ---- 12
表 2.7.4-9 臨床検査の基準値 ---- 13
表 2.7.4-10 [redacted] 及び [redacted] での血液学的検査の基準値（1D-01 試験） ---- 15
表 2.7.4-11 観察・調査期間 ---- 16
表 2.7.4-12 有害事象の集計に用いた MedDRA バージョン ---- 17
表 2.7.4-13 安全性データを併合した試験 ---- 18
表 2.7.4-14 併合データの安全性解析対象被験者数 ---- 18
表 2.7.4-15 本項で提示した安全性データの一覧 ---- 19
表 2.7.4-16 投与群別被験者数（投与 36 週後まで） ---- 20
表 2.7.4-17 1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査の被験者数 ---- 20

表 2.7.4-18 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値） ----------22
表 2.7.4-19 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値） ----------24
表 2.7.4-20 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値） ----------25
表 2.7.4-21 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値） ----------27
表 2.7.4-22 有害事象及び副作用の発現割合 ----------30
表 2.7.4-23 有害事象及び副作用の発現割合（追跡調査及び事後調査） ----------31
表 2.7.4-24 併合データで有害事象及び副作用の発現割合 ----------31
表 2.7.4-25 いずれかの投与群で SOC 又は PT での発現割合が 2%以上の有害事象----33
表 2.7.4-26 いずれかの投与群で SOC 又は PT での発現割合が 2%以上の副作用-------34
表 2.7.4-27 口腔内の有害事象及び副作用の累積発現割合 ----------35
表 2.7.4-28 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象及び副作用の累積発現割合----------36
表 2.7.4-29 KCB-1D 群の有害事象及び副作用の発現割合 ----------37
表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況 ----------38
表 2.7.4-31 重篤な有害事象一覧----------54
表 2.7.4-32 悪性腫瘍又は良性腫瘍一覧----------55
表 2.7.4-33 口腔内に発現した有害事象----------56
表 2.7.4-34 口腔内に発現した副作用----------58
表 2.7.4-35 治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象 ----------59
表 2.7.4-36 治験薬投与歯・隣接歯に発現した副作用 ----------60
表 2.7.4-37 腎機能関連臨床検査項目の程度別の有害事象発現状況----------61
表 2.7.4-38 腎機能関連臨床検査項目の程度別の副作用発現状況----------61
表 2.7.4-39 尿中アルブミン値 30.0 mg/g・CRE 以上の有害事象発現状況 ----------62
表 2.7.4-40 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述----------62
表 2.7.4-41 有害事象発現時の尿中アルブミン値の基本統計量----------63
表 2.7.4-42 投与前値別の尿中アルブミン値の基本統計量及び変化率----------64
表 2.7.4-43 NAG 値の基本統計量及び変化率----------64
表 2.7.4-44 β2-MG 値の基本統計量及び変化率----------65
表 2.7.4-45 全身の有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討----------67
表 2.7.4-46 口腔内の有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討----------68
表 2.7.4-47 全身の有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討----------69
表 2.7.4-48 口腔内の有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討----------70
表 2.7.4-49 製造販売後調査の概要----------72
表 2.7.4-50 製造販売後臨床試験の概要----------72
表 2.7.4-51 製造販売後調査での悪性腫瘍発現率と一般的な癌の発現率の比較---------74

図 2.7.4-1 口腔内の有害事象の Kaplan-Meier 曲線 ----------35
図 2.7.4-2 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の Kaplan-Meier 曲線 ----------36

## 2.7.4 臨床的安全性

本項で使用した略号を表 2.7.4-1 に、用語の定義を表 2.7.4-2 に、併合データでの投与群の定義を表 2.7.4-3 に示す。なお、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 2.7.4-1 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） |
|---|---|---|
| AL-P | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT（GPT） | Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvic transaminase） | アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ） |
| AST（GOT） | Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetic transaminase） | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ） |
| β2-MG | β2-microglobulin | 尿中 β2 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 |
| BUN | Blood urea nitrogen | 血中尿素窒素 |
| CK（CPK） | Creatine kinase（Creatine phosphokinase） | クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ） |
| CRP | C-reactive protein | C-反応性蛋白 |
| GCP | Good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| 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 |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LLT | Lowest level term | MedDRA/J 下層語 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities / J | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| NAG | β-N-acethyl-D-glucosaminidase | β-N アセチル D グルコサミニダーゼ |
| PT | Preferred term | MedDRA/J 基本語 |
| SOC | System organ class | MedDRA/J 器官別大分類 |

表 2.7.4-2 用語の定義

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| EMD | 1D-05 試験でのエムドゲイン®ゲル |
| FOP | 1D-05 試験でのフラップ手術単独施行 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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） |
| 尿中アルブミン | 尿中クレアチニン換算尿中アルブミン量（mg/g・CRE） |
| 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、不良肉芽組織の掻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 |
| 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 |

表 2.7.4-3 併合データでの投与群の定義

| 投与群 | 定義 |
|---|---|
| 併合データ | 本文中で特に指定しない限り、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 |
| プラセボ群 | 1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験のプラセボを投与した被験者 |
| KCB-1D 群 | KCB-1D を投与したすべての被験者 |
| 0.3%群 | KCB-1D 0.3%を投与したすべての被験者 |

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1. 安全性試験の概要

トラフェルミン（遺伝子組換え）歯科用液剤（以下、KCB-1D）の安全性を評価した試験の要約を表 2.7.4-4 に示す。

安全性を評価した試験は、辺縁性歯周炎患者（以下、患者）を対象とした臨床薬理試験（1D-04）、探索的試験（1D-01）、探索的試験追跡調査（1D-01A）、用量反応試験（1D-02）及び検証的試験（1D-03 及び 1D-05）の計 6 試験であった。

表 2.7.4-4 安全性を評価した試験の要約（1/2）

| 試験番号<br>試験区分<br>デザイン | 投与部位<br>投与回数 | 治験薬 | 安全性<br>解析対象<br>被験者数 | 安全性の観察・検査項目 | 安全性<br>評価期間 | 資料番号<br>評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-04<br>第 III 相<br>臨床薬理試験<br><br>多施設共同<br>非盲検<br>並行群間比較 | 歯槽骨<br>欠損部<br>単回投与 | KCB-1D 0.3%<br>（0.2 mL） | 8 | ・全身所見<br>・口腔内所見<br>・臨床検査<br>・抗体検査<br>・血清中 KCB-1 濃度 | 全身所見：4 週間<br>口腔内所見：4 週間<br>臨床検査：4 週間 | 5.3.3.2-1<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（0.6 mL） | 17 | | | |
| 1D-01<br>第 II 相<br>探索的試験<br><br>多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 歯槽骨<br>欠損部<br>単回投与 | プラセボ<br>（0.2 mL） | 20 | ・全身所見<br>・口腔内所見<br>・臨床検査<br>・抗体検査<br>・血清中 KCB-1 濃度 [1)] | 全身所見：36 週間<br>口腔内所見：36 週間<br>臨床検査：4 週間 | 5.3.5.1-1<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.03%<br>（0.2 mL） | 19 | | | |
| | | KCB-1D 0.1%<br>（0.2 mL） | 20 | | | |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（0.2 mL） | 20 | | | |
| 1D-01A<br>第 II 相<br>探索的試験<br>追跡調査<br><br>多施設共同<br>非盲検 | 観察のみ | プラセボ<br>（0.2 mL） | 19 | ・口腔内所見 | 口腔内所見：<br>投与 83 週後～132 週後<br>（観察時点） | 5.3.5.1-1<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.03%<br>（0.2 mL） | 15 | | | |
| | | KCB-1D 0.1%<br>（0.2 mL） | 17 | | | |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（0.2 mL） | 16 | | | |

1) 各投与群 6 名で実施
2) 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
3) プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名で実施
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) 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

表 2.7.4-4 安全性を評価した試験の要約（2/2）

| 試験番号<br>試験区分<br>デザイン | 投与部位<br>投与回数 | 治験薬 | 安全性<br>解析対象<br>被験者数 | 安全性の観察・検査項目 | 安全性<br>評価期間 | 資料番号<br>評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02<br>第 II 相<br>用量反応試験<br><br>多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検 [2]<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 歯槽骨<br>欠損部<br>単回投与 | プラセボ<br>（0.2 mL） | 63 | ・全身所見<br>・口腔内所見<br>・臨床検査<br>・抗体検査<br>・血清中 KCB-1 濃度 [3] | 全身所見：36 週間<br>口腔内所見：72 週間<br>臨床検査：4 週間 | 5.3.5.1-2<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.2%<br>（0.2 mL） | 68 | | | |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（0.2 mL） | 58 | | | |
| | | KCB-1D 0.4%<br>（0.2 mL） | 64 | | | |
| 1D-03<br>第 III 相<br>検証的試験<br><br>多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 歯槽骨<br>欠損部<br>単回投与 | プラセボ<br>（0.2 mL） | 108 | ・全身所見<br>・口腔内所見<br>・臨床検査<br>・抗体検査 | 全身所見：4 週間 [4]<br>口腔内所見：36 週間 [5]<br>臨床検査：4 週間 | 5.3.5.1-3<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（0.2 mL） | 215 | | | |
| 1D-05<br>第 III 相<br>検証的試験<br><br>多施設共同<br>無作為化<br>被験者及び X 線写真評価者盲検<br>並行群間比較 | 歯槽骨<br>欠損部<br>単回投与 | EMD<br>（適量） | 113 | ・全身所見<br>・口腔内所見<br>・臨床検査<br>・抗体検査 | 全身所見：4 週間 [4]<br>口腔内所見：36 週間 [5]<br>臨床検査：4 週間 | 5.3.5.1-4<br>評価資料 |
| | | KCB-1D 0.3%<br>（適量） | 111 | | | |
| | | FOP [6] | 43 | | | |

1) 各投与群 6 名で実施
2) 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
3) プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名で実施
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) 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

KCB-1D の安全性を評価した各試験の要約を[redacted]以下に示す。

(1) 探索的試験（1D-01）及び探索的試験追跡調査（1D-01A）の概要：資料番号：5.3.5.1-1

患者を対象に、KCB-1D（0.03%、0.1%、0.3%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に登録した 80 名のうち治験薬を投与した被験者 79 名を安全性解析対象集団とした。投与群の内訳は、プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名及び 0.3%群 20 名であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の有害事象は、プラセボ群 90.0%（18/20 名）54 件、

0.03%群 78.9%（15/19 名）70 件、0.1%群 95.0%（19/20 名）61 件及び 0.3%群 95.0%（19/20 名）56 件であった。このうち副作用はプラセボ群 35.0%（7/20 名）10 件、0.03%群 42.1%（8/19 名）19 件、0.1%群 45.0%（9/20 名）14 件及び 0.3%群 60.0%（12/20 名）17 件であった。副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の重篤な有害事象は、0.03%群で大腸ポリープが 1 名 1 件認められた。程度は中等度であり、治療により回復した。治験薬との因果関係はないと判定された。また、他の重要な有害事象は、0.03%群で子宮頚部上皮異形成が 1 名 1 件、0.3%群で大腸ポリープが 1 名 1 件認められた。

血清中 KCB-1 濃度測定に同意した 24 名で血清中 KCB-1 濃度を測定した結果、内在性 bFGF の濃度範囲を超える KCB-1 は検出されなかった。また、安全性解析対象集団 79 名で血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

本治験終了後の医薬品後期第 II 相開始前相談で、「探索的試験（1D-01）が終了した被験者の経過を早急に追跡し、治験薬による作用の長期的な影響（歯肉又は歯槽骨の異常増生の有無）を確認しておくこと」と助言を受け、投与 36 週後以降の 1 来院日を観察時点とした探索的試験追跡調査（1D-01A）を実施した。

探索的試験追跡調査（1D-01A）は 1D-01 試験で治験薬を投与した 79 名を対象に実施し、転院のため連絡が取れなかった等の理由で同意説明ができなかった被験者を除く、追跡調査が可能であった 67 名を安全性解析対象集団とした。投与群の内訳はプラセボ群 19 名、0.03%群 15 名、0.1%群 17 名、0.3%群 16 名であった。また、被験者ごとの観察時点は、投与 83 週後から 132 週後の範囲であった。

本治験で調査対象とした口腔内の有害事象は、プラセボ群 26.3%（5/19 名）9 件、0.03%群 46.7%（7/15 名）8 件、0.1%群 17.6%（3/17 名）7 件及び 0.3%群 31.3%（5/16 名）9 件であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

探索的試験（1D-01）及び探索的試験追跡調査（1D-01A）では、口腔内に悪性腫瘍の発現や歯肉又は歯槽骨の異常増生はみられなかった。

(2) 用量反応試験（1D-02）の概要：資料番号：5.3.5.1-2

患者を対象に、KCB-1D（0.2%、0.3%、0.4%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に登録した 267 名のうち治験薬を投与した被験者 253 名を安全性解析対象集団とした。投与群の内訳は、プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名及び 0.4%群 64 名であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の有害事象は、プラセボ群 82.5%（52/63 名）130 件、0.2%群 83.8%（57/68 名）151 件、0.3%群 75.9%（44/58 名）128 件及び 0.4%群 78.1%（50/64 名）130 件であった。このうち副作用はプラセボ群 15.9%（10/63 名）14 件、0.2%群 19.1%（13/68 名）20 件、0.3%群 15.5%（9/58 名）11 件及び 0.4%群 20.3%（13/64 名）17 件であった。副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

観察期間中（投与 36 週後まで）の重篤な有害事象は、プラセボ群で慢性好酸球性肺炎が 1 名 1 件、0.2%群で肺炎が 1 名 1 件、0.4%群で胃癌第 4 期、うつ病及び消化管のカルチノイド腫瘍が各 1 名 1 件に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。また、他の重要な有害事象はみられなかった。

事後調査（投与 72 週後）は、安全性解析対象集団である 253 名のうち、246 名を対象

として実施し、投与群の内訳はプラセボ群 62 名、0.2%群 66 名、0.3%群 57 名、0.4%群 61 名であった。

事後調査で調査対象とした口腔内の有害事象はプラセボ群 17.5%［11/63 名（安全性解析対象集団。以下同様）］16 件、0.2%群 11.8%（8/68 名）8 件、0.3%群 17.2%（10/58 名）13 件及び 0.4%群 29.7%（19/64 名）33 件であり、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

事後調査期間中に口腔内の悪性腫瘍の発現や歯肉又は歯槽骨の異常増生はみられなかった。また、事後調査期間中に 0.2%群で血中カリウム上昇による突然死が 1 名 1 件認められたが、治験薬投与 9 ヵ月後の発現であり、時間経過から因果関係はないと判定された。

血清中 KCB-1 濃度測定に同意した 40 名で血清中 KCB-1 濃度を測定した結果、内在性 bFGF の濃度範囲を超える KCB-1 は検出されなかった。また、安全性解析対象集団 253 名で血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

(3) 検証的試験（1D-03）の概要：資料番号：5.3.5.1-3

患者を対象に、KCB-1D（0.3%）又はプラセボをフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較で実施した。本治験に本登録した 328 名のうち治験薬を投与した被験者 323 名を安全性解析対象集団とした。投与群の内訳は、プラセボ群 108 名及び 0.3%群 215 名であった。

有害事象はプラセボ群 75.9%（82/108 名）170 件、0.3%群 72.6%（156/215 名）353 件であった。このうち副作用はプラセボ群 10.2%（11/108 名）20 件、0.3%群 14.4%（31/215 名）55 件であった。副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であった。また、0.3%群に発現した副作用は､いずれも臨床検査に関する事象であり治療を要する事象はなかった。

0.3%群で治験薬投与歯・隣接歯を含む口腔内に認められた有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で出血性腸憩室炎及び副鼻腔炎が各 1 名 1 件、0.3%群で乳癌が 1 名 1 件に認められた。また、他の重要な有害事象は、0.3%群で前立腺癌が 1 名 1 件に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判定された。なお、口腔内に悪性腫瘍の発現や歯肉又は歯槽骨の異常増生はみられなかった。

また、安全性解析対象集団 323 名で血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

(4) 臨床薬理試験（1D-04）の概要：資料番号：5.3.3.2-1

患者を対象に、KCB-1D（0.3%）0.2 mL 又は KCB-1D（0.3%）0.6 mL をフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、非盲検、並行群間比較で実施した。本治験に登録され、治験薬を投与した被験者 25 名を安全性解析対象集団とした。投与群の内訳は、0.2 mL 群 8 名及び 0.6 mL 群 17 名であった。

有害事象は 0.2 mL 群で 87.5%（7/8 名）9 件、0.6 mL 群で 88.2%（15/17 名）43 件であった。このうち副作用は 0.2 mL 群 12.5%（1/8 名）1 件、0.6 mL 群 5.9%（1/17 名）1 件であった。副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

口腔内の有害事象は、0.6 mL 群 17.6%（3/17 名）4 件であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び口腔内の悪性腫瘍の発現や歯肉の異常増生はみられなかった。

安全性解析対象集団 25 名で血清中 KCB-1 濃度を測定した結果、内在性 bFGF の濃度範囲を超える KCB-1 は検出されなかった。また、血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

(5) 検証的試験（1D-05）の概要：資料番号：5.3.5.1-4

患者を対象に、KCB-1D（0.3%）又は EMD をフラップ手術時に歯槽骨欠損部に単回投与する試験を、多施設共同、無作為化、被験者及び X 線写真評価者盲検、並行群間比較で実施した。また、参考群としてフラップ手術単独施行群（FOP 群）を設定した。本治験に本登録した 274 名のうち試験治療を実施した被験者 267 名を安全性解析対象集団とした。試験治療群の内訳は、EMD 群 113 名、0.3%群 111 名及び FOP 群 43 名であった。

有害事象は EMD 群 74.3%（84/113 名）182 件、0.3%群 64.9%（72/111 名）145 件及び FOP 群 69.8%（30/43 名）72 件であった。副作用はなかった。

口腔内の有害事象は、EMD 群 15.9%（18/113 名）24 件、0.3 群 11.7%（13/111 名）17 件及び FOP 群 14.0%（6/43 名）11 件であった。

重篤な有害事象は、EMD 群で直腸癌が 1 名 1 件に認められた。また、他の重要な有害事象（治験の中止に至った有害事象）は、EMD 群で歯牙損傷（医師記載名：被験歯脱落）、歯組織の壊死（医師記載名：エンドペリオ病変）及び歯牙破折（医師記載名：歯根破折）が各 1 名 1 件に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判定された。なお、口腔内に悪性腫瘍の発現や歯肉又は歯槽骨の異常増生はみられなかった。

また、安全性解析対象集団のうち KCB-1D 群 111 名で、血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

2. 臨床的安全性の評価方法

本項では、1D-01 試験、1D-01A 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の試験成績に基づき安全性データを要約した。

(1) 有害事象

1) 有害事象の定義

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」と定義した。

また、治験実施計画書に「有害事象に該当しない事象」を例示し、医療機関間及び医師間での有害事象の統一を図った（表 2.7.4-5）。以下に示す事象は、本治験に参加しない場合でも一般的に生じるため、治験実施計画書で有害事象に該当しないことを明記した。

A) 疼痛及び発赤等のフラップ手術後に一般的に生じる程度の症状
すべての治験実施計画書で有害事象に該当しないことを明記

B) 暫間修復物の劣化や磨耗を原因とする医療材料の破損（固定の脱離や充填物破損等）
1D-01 試験では明記しておらず、有害事象として報告があったため、1D-01A 試験以降の治験実施計画書で有害事象に該当しないことを明記

また、上記の事象のうち、A)以外の事象が投与部位を含む特定の範囲に発現した場合には、投与部位の安全性の評価に影響を与える懸念があると考え、有害事象として扱うこととした。特定範囲は、1D-02 試験及び 1D-04 試験では「手術部位」とし、1D-03 試験及び 1D-05 試験では「治験薬投与歯・隣接歯」と定義した。

**表 2.7.4-5 治験実施計画書に明記した有害事象に該当しない事象**

| | 試験番号 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1D-01 | 1D-01A | 1D-02 | 1D-03 | 1D-04 | 1D-05 |
| フラップ手術後に一般的に認められる事象（歯肉痛、出血、発赤、腫脹、術後の歯肉退縮による知覚過敏等） | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 固定物や充填物等の医療材料の破損（暫間被覆冠脱離、破折等） | - | ● | □ | △ | ● | △ |
| 齲歯及びこれに伴う事象 | - | - | □ | △ | ● | △ |
| 治験薬投与前より存在する歯周病に伴い生じる事象（P 急発、腫脹、歯肉痛等） | - | - | □ | △ | □ | △ |
| 歯周病に対する外科的処置後に生じる一般的症状（歯肉痛、出血、発赤、腫脹、術後の歯肉退縮による知覚過敏等） | - | - | - | △ | □ | △ |

●：発現部位に関わらず、有害事象に該当しないと明記
□：発現部位が手術部位を含まない場合には有害事象に該当しないと明記
△：発現部位が治験薬投与歯・隣接歯を含まない場合には有害事象に該当しないと明記
-：明記していない

2) 臨床検査値の有害事象の定義

異常変動と判定されたすべての臨床検査値を有害事象として扱った。異常変動の定義は、本項(2)-3)に記載した。更に、異常変動の定義に該当しない場合でも、安全性評価委員が有害事象に該当すると提言した変動は有害事象とした。

3) 有害事象の収集方法

有害事象は、以下の方法で収集した。

・来院時に、被験者に対して前回来院以降に生じた自覚症状を問診した
・治験のために行う口腔内所見及び臨床検査等の結果を評価した。なお、観察時点として、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験では、投与 1 日後、1 週後、2 週後、4 週後、12 週後、24 週後、36 週後及び 72 週後を設け、観察期間は観察項目に応じて各試験で設定した(表 2.7.4-11)。また、1D-01A 試験では、投与 83 週後から 132 週後の期間の 1 来院日を観察時点とした
・被験者から自発的に報告があった治験以外の目的で実施された診察や検査結果を評価した

4) 有害事象の評価

A) 治験薬との因果関係

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。判定は、表 2.7.4-6 に示す基準を参考に治験責任（分担）医師が行った。臨床検査値の有害事象については、安全性評価委員が治験責任（分担）医師に提言し、治験責任（分担）医師は提言を参考に因果関係を判定した。

「関連なし」を除く有害事象を副作用とした。

**表 2.7.4-6 治験薬との因果関係の判定基準**

| | |
|---|---|
| 関連なし | 治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係がなく、原疾患、合併症、併用薬、併用療法等、他の要因によると考えられる場合 |
| 関連ないとはいえない | 治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係があり、原疾患、合併症、併用薬、併用療法等、他の要因によると推定されるが、本治験薬による可能性も完全には除去できない場合　(例えば、薬理作用から推定されるもの) |
| 多分関連あり | 治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係があり、かつ、原疾患、合併症、併用薬、併用療法等、本治験薬以外の要因がほぼ除外される場合 |
| 明らかに関連あり/関連あり | 治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係があり、かつ、原疾患、合併症、併用薬、併用療法等、本治験薬以外の要因が完全に除外される場合 |

B) 程度

程度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で治験責任（分担）医師が判定した。なお、臨床検査値の異常変動の程度については、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について(平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号)」のグレード及び表 2.7.4-7 に示す基準を参考に、治験責任（分担）医師が判定した。

**表 2.7.4-7 程度判定の基準**

| 程度 | 試験番号 | 内容 |
|---|---|---|
| 軽度 | 1D-01 | 特に処置を必要とせず、治験の継続が可能な程度 |
| | 1D-02、1D-03、1D-04 | 特に処置を必要としない若しくは医療材料（レジン等）、医薬部外品による処置を必要とするが、治験の継続が可能な程度 |
| | 1D-05 | 日常生活に支障がなく、容易に耐えうる程度 |
| 中等度 | 1D-01 | 処置を必要とするが、治験の継続は可能な程度 |
| | 1D-02、1D-03、1D-04 | 医薬品による処置を必要とするが、治験の継続は可能な程度 |
| | 1D-05 | 日常生活に支障を生じる程度 |
| 高度 | 1D-01、1D-02、1D-03、1D-04 | 治験の中止が必要な程度 |
| | 1D-05 | 日常生活を不可能にする程度 |

C) 重篤度

下記のいずれかに該当する有害事象を重篤とした。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要なもの
4. 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全）
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. 上記 1～5 に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病又は異常を来すおそれのあるもの

D) 他の重要な有害事象

本項では、以下の有害事象を他の重要な有害事象とした。

・程度が高度の有害事象
・悪性腫瘍又は良性腫瘍

(2) 臨床検査

1) 検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4-8 に示す。治験薬投与前（登録前検査、投与前検査）及び投与後（投与 1 週後、2 週後、4 週後）に臨床検査のための採血及び採尿をした。1D-01 試験で、[redacted]及び[redacted]では、血液学的検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数及び白血球分画）を院内で測定した。それ以外は、同一の機関で検体を測定した。

**表 2.7.4-8 臨床検査項目**

| | |
|---|---|
| 血液学的検査 | 赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、<br>白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球） |
| 血液生化学的検査 | 総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、総ビリルビン、<br>AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl |
| 尿検査 | 定性：蛋白、糖、ウロビリノーゲン<br>定量：尿中アルブミン（クレアチニン換算）、NAG、β2-MG |

2) 異常値の定義

各臨床検査項目の基準値を表 2.7.4-9 に、1D-01 試験での[redacted]及び[redacted]の血液学的検査基準値を表 2.7.4-10 に示す。基準値から逸脱した検査値を異常値と定義した。

表 2.7.4-9 臨床検査の基準値（1/2）

| 検査項目 | | 単位 | 1D-01 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日まで) | | 1D-01 ([redacted]年[redacted]月[redacted]日以降)、1D-02、1D-03、1D-04 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 赤血球数 | | × $10^4$/μL | 427 - 570 | 376 - 500 | 427 - 570 | 376 - 500 |
| 白血球数 | | /μL | 3900 - 9800 | 3500 - 9100 | 3900 - 9800 | 3500 - 9100 |
| ヘモグロビン | | g/dL | 13.5 - 17.6 | 11.3 - 15.2 | 13.5 - 17.6 | 11.3 - 15.2 |
| ヘマトクリット | | % | 39.8 - 51.8 | 33.4 - 44.9 | 39.8 - 51.8 | 33.4 - 44.9 |
| 血小板数 | | × $10^4$/μL | 13.1 - 36.2 | 13.0 - 36.9 | 13.1 - 36.2 | 13.0 - 36.9 |
| 白血球分画 | 好中球 | % | 40.0 - 74.0 | | 40.0 - 74.0 | |
| | リンパ球 | % | 18.0 - 59.0 | | 18.0 - 59.0 | |
| | 単球 | % | 0.0 - 8.0 | | 0.0 - 8.0 | |
| | 好酸球 | % | 0.0 - 6.0 | | 0.0 - 6.0 | |
| | 好塩基球 | % | 0.0 - 2.0 | | 0.0 - 2.0 | |
| 総蛋白 | | g/dL | 6.7 - 8.3 | | 6.7 - 8.3 | |
| アルブミン | | g/dL | 4.0 - 5.0 | | 4.0 - 5.0 | |
| BUN | | mg/dL | 6 - 20 | | 6 - 20 | |
| クレアチニン | | mg/dL | 0.61 - 1.04 | 0.47 - 0.79 | 0.61 - 1.04 | 0.47 - 0.79 |
| 尿酸 | | mg/dL | 3.7 - 7.6 | 2.5 - 5.4 | 3.7 - 7.0 | 2.5 - 7.0 |
| 総コレステロール | | mg/dL | 150 - 219 | | 150 - 219 | |
| 総ビリルビン | | mg/dL | 0.2 - 1.0 | | 0.2 - 1.0 | |
| AST（GOT） | | U/L | 10 - 40 | | 10 - 40 | |
| ALT（GPT） | | U/L | 5 - 40 | | 5 - 40 | |
| AL-P | | U/L | 115 - 359 | | 115 - 359 | |
| LDH | | U/L | 115 - 245 | | 115 - 245 | |
| CRP | | mg/dL | 0.19 以下 | | 0.30 以下 | |
| CK（CPK） | | U/L | 57 - 197 | 32 - 180 | 57 - 197 | 32 - 180 |
| Na | | mEQ/L | 136 - 147 | | 136 - 147 | |
| K | | mEQ/L | 3.6 - 5.0 | | 3.6 - 5.0 | |
| Cl | | mEQ/L | 98 -109 | | 98 - 109 | |
| 蛋白定性 | | | (-) - (±) | | (-) - (±) | |
| 糖定性 | | | (-) - (±) | | (-) - (±) | |
| ウロビリノーゲン定性 | | | (±) | | (±) | |
| 尿中アルブミン（クレアチニン換算） | | mg/g・CRE | 10.0 以下 | | 10.0 以下 | |
| NAG | | U/L | 7.0 以下 | | 7.0 以下 | |
| β2-MG | | μg/L | 230 以下 | | 230 以下 | |

表 2.7.4-9 臨床検査の基準値（2/2）

| 検査項目 | | 単位 | 1D-05 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 男性 | 女性 |
| 赤血球数 | | $\times 10^4/\mu L$ | 427 - 570 | 376 - 500 |
| 白血球数 | | /μL | 3900 - 9800 | 3500 - 9100 |
| ヘモグロビン | | g/dL | 13.5 - 17.6 | 11.3 - 15.2 |
| ヘマトクリット | | % | 39.8 - 51.8 | 33.4 - 44.9 |
| 血小板数 | | $\times 10^4/\mu L$ | 13.1 - 36.2 | 13.0 - 36.9 |
| 白血球分画 | 好中球 | % | 40.0 - 74.0 | |
| | リンパ球 | % | 18.0 - 59.0 | |
| | 単球 | % | 0.0 - 8.0 | |
| | 好酸球 | % | 0.0 - 6.0 | |
| | 好塩基球 | % | 0.0 - 2.0 | |
| 総蛋白 | | g/dL | 6.7 - 8.3 | |
| アルブミン | | g/dL | 4.0 - 5.0 | |
| BUN | | mg/dL | 8.0 - 22.0 | |
| クレアチニン | | mg/dL | 0.61 - 1.04 | 0.47 - 0.79 |
| 尿酸 | | mg/dL | 3.7 - 7.0 | 2.5 - 7.0 |
| 総コレステロール | | mg/dL | 150 - 219 | |
| 総ビリルビン | | mg/dL | 0.3 - 1.2 | |
| AST（GOT） | | U/L | 10 - 40 | |
| ALT（GPT） | | U/L | 5 - 40 | |
| AL-P | | U/L | 115 - 359 | |
| LDH | | U/L | 115 - 245 | |
| CRP | | mg/dL | 0.30 以下 | |
| CK（CPK） | | U/L | 62 - 287 | 45 - 163 |
| Na | | mEQ/L | 136 - 147 | |
| K | | mEQ/L | 3.6 - 5.0 | |
| Cl | | mEQ/L | 98 - 109 | |
| 蛋白定性 | | | (-) - (±) | |
| 糖定性 | | | (-) - (±) | |
| ウロビリノーゲン定性 | | | (±) | |
| 尿中アルブミン（クレアチニン換算） | | mg/g・CRE | 10.0 以下 | |
| NAG | | U/L | 7.0 以下 | |
| β2-MG | | μg/L | 230 以下 | |

表 2.7.4-10 [redacted]及び[redacted]での血液学的検査の基準値（1D-01 試験）

| 検査項目 | | 単位 | [redacted] | | [redacted] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 赤血球数 | | × $10^4$/μL | 430 - 560 | 380 - 540 | 430 - 570 | 380 - 500 |
| 白血球数 | | /μL | 4000 - 9000 | | 3300 - 9000 | |
| ヘモグロビン | | g/dL | 13.0 - 18.0 | 11.5 - 16.0 | 13.5 - 17.6 | 11.3 - 15.2 |
| ヘマトクリット | | % | 39.0 - 52.0 | 34.0 - 45.0 | 40.0 - 52.0 | 34.0 - 46.0 |
| 血小板数 | | × $10^4$/μL | 12.0 - 39.0 | | 12.0 - 34.0 | |
| 白血球分画 | 好中球 | % | 42.0 - 67.0 | | 40.0 - 75.0 | |
| | リンパ球 | % | 25.0 - 45.0 | | 18.0 - 50.0 | |
| | 単球 | % | 4.0 - 7.0 | | 1.0 - 8.0 | |
| | 好酸球 | % | 1.0 - 5.0 | | 0.0 - 7.0 | |
| | 好塩基球 | % | 0.0 - 1.0 | | 0.0 - 2.0 | |

3) 異常変動の定義

異常変動を判定する際のベースラインは、投与前検査の値とした。1D-01 試験では以下に示す「1D-01 試験で参考とした異常変動の基準」を参考に、1D-02 試験以降では「1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の異常変動の定義」に従って、治験責任（分担）医師が異常変動の有無を判定した。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。

**1D-01 試験で参考とした異常変動の基準**

「日本化学療法学会 『抗菌薬による治験症例における副作用、
臨床検査値異常の判定基準（抜粋)』 2. 臨床検査値異常の採択基準」

患者の基礎疾患、合併症などを勘案した上で原則的に下記に則って判断する。

(1) 変動係数の比較的大きいとされている AST（GOT)、ALT（GPT)、AL-P、総ビリルビン、BUN 等については

1) 正常値→異常値

正常上限値の 120%以上を異常変動とする

2) 異常値→異常値

前値の 200%以上を一応の基準として異常変動とする

(2) 上記（1）以外の項目について

1) 正常値→異常値

前値の 20%以上を異常変動とする（例：赤血球、ヘモグロビン等）

2) 異常値→異常値

2 倍以上の異常変動を一応の基準とする（2 倍近いものを採用する事もある）

**1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の異常変動の定義**

(1) 変動係数が大きい項目

白血球数、AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、総ビリルビン、BUN

1) 正常値→異常値の変動の場合

正常上限値の 120%以上又は正常下限値の 80%以下を異常変動とする

2) 異常値→異常値

前値の 200%以上（高値のとき）又は 50%以下（低値のとき）を異常変動とする

(2) 上記以外の項目

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、LDH、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl、尿中アルブミン、NAG、β2-MG

1) 正常値→異常値

前値の 120%以上又は 80%以下を異常変動とする

2) 異常値→異常値

前値の 200%以上（高値のとき）又は 50%以下（低値のとき）を異常変動とする

3) 尿定性試験については 2 段階以上の変動を異常変動とする

(3) 観察・調査期間

1D-01 試験、1D-01A 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の安全性に関する観察・調査期間を表 2.7.4-11 に示す。

**表 2.7.4-11 観察・調査期間**

| 試験番号 | 試験区分 | 観察・調査期間 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 口腔内の有害事象 | 全身の有害事象 | 臨床検査 |
| 1D-01 | 探索的試験 | 36 週間 | 36 週間 | 4 週間 |
| 1D-01A | 探索的試験追跡調査 | 投与 83 週後～132 週後（観察時点） | - | - |
| 1D-02 | 用量反応試験 | 72 週間 | 36 週間 | 4 週間 |
| 1D-03<br>1D-05 | 検証的試験 | 36 週間 [1)] | 4 週間 [2)] | 4 週間 |
| 1D-04 | 臨床薬理試験 | 4 週間 | 4 週間 | 4 週間 |

1) 治験薬投与歯・隣接歯の異常所見（有害事象）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有害事象は投与 4 週後まで調査した
2) 死亡・悪性腫瘍は投与 36 週後まで調査した

1) 口腔内の有害事象

KCB-1D は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のため、口腔内所見の調査は、KCB-1D の安全性を評価する上で重要であると考え、各試験の口腔内所見の観察・調査期間を設定した。

1D-01 試験は患者へ初めて投与する試験であるため、治験実施期間である投与 36 週後まで口腔内所見を調査した。1D-01A 試験では、1D-01 試験を終了した被験者を対象に、投与 36 週後以降の口腔内の安全性を確認するため、投与 83 週後から投与 132 週後の期間に口腔内所見を調査した。

1D-02 試験では、1D-01 試験及び 1D-01A 試験の実施経緯から、治験実施期間である投与 72 週後まで口腔内所見を調査した。

1D-03 試験及び 1D-05 試験では、治験実施期間である投与 36 週後まで口腔内所見を調査した。

1D-04 試験では、1D-01 試験から 1D-03 試験までの結果から、手術後の局所反応は投与 4 週後までに消失すると判断し、投与 4 週後まで口腔内所見を調査した。

2) 全身の有害事象

上述のとおり、KCB-1D は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る。非臨床試験の結果より、この投与方法での血中移行性は低いと予想したことから、KCB-1D の全身への影響は少ないと考え、各試験の全身所見の観察・調査期間を設定した。

1D-01 試験は患者へ初めて投与する試験であるため、治験実施期間である投与 36 週後まで全身所見を調査し、1D-02 試験では 0.4%を初めて投与するため、1D-01 試験と同様の期間調査した。

1D-03 試験では、1D-01 試験及び 1D-02 試験の結果から全身に対する長期に亘る影響は少ないと考え、投与 4 週後まで全身所見を調査し、1D-04 試験及び 1D-05 試験も同様の期間調査した。

3) 臨床検査

上述のとおり KCB-1D は単回投与する局所投与製剤であり、非臨床試験の結果より、この投与方法での血中移行性は低いと予想したことから、臨床検査はいずれの試験でも投与 4 週後までとした。

4) 死亡及び悪性腫瘍

死亡及び悪性腫瘍はいずれの試験でも観察期間終了時まで調査した。1D-02 試験事後調査時には、可能な限り死亡及び悪性腫瘍に関して調査した。

3. 臨床的安全性の解析

(1) 有害事象

有害事象の集計に際し、本項では MedDRA/J ver.17.1 を用いて、自覚症状・他覚所見及び臨床検査値の有害事象を SOC で分類し、SOC 及び PT で集計した（表 2.7.4-12）。

なお、治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象については、それ以外の部位で発現した口腔内の有害事象と区別するため、医学的症状及び適用部位であることを示す用語を含む LLT がある場合はそれを選択し、その LLT にリンクした PT で集計した。

**表 2.7.4-12 有害事象の集計に用いた MedDRA バージョン**

| 試験番号 | 試験区分 | 本項 (2.7.4 項) | 2.7.6 項及び 5 項 |
|---|---|---|---|
| 1D-01 | 探索的試験 | MedDRA/J ver.17.1 | MedDRA/J ver.6.0、6.1 |
| 1D-01A | 探索的試験追跡調査 | | MedDRA/J ver.7.1 |
| 1D-02 | 用量反応試験 | | MedDRA/J ver.10.0 |
| 1D-03 | 検証的試験 | | MedDRA/J ver.13.0 |
| 1D-04 | 臨床薬理試験 | | MedDRA/J ver.13.0 |
| 1D-05 | 検証的試験 | | MedDRA/J ver.17.0 |

(2) 安全性データの併合

安全性データを併合した試験を表 2.7.4-13 に、併合データの安全性解析対象被験者数を表 2.7.4-14 に示す。なお、併合データでの投与群の定義は、表 2.7.4-3 に示したとおりである。

KCB-1D の併合解析には、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た。なお、1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査の投与 36 週後以降の結果は併合データに含めなかった。

KCB-1D をフラップ手術時に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、また、内在性 bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられないと考えたことから、KCB-1D の併合解析では投与量にはよらず、用量（KCB-1D 濃度）を中心に安全性を評価した。また、本項では複数試験での KCB-1D の安全性を総合し、プラセボ群と比較して評価するため、1D-05 試験での EMD 群及び FOP 群については、データの表示及び併合はしないこととした。

**表 2.7.4-13 安全性データを併合した試験**

| 試験番号 | 試験区分 | 投与群 | 安全性解析<br>対象被験者数 |
|---|---|---|---|
| 1D-04 | 臨床薬理試験 | KCB-1D 0.3% | 25 |
| 1D-01 | 探索的試験 | プラセボ | 20 |
| | | KCB-1D 0.03% | 19 |
| | | KCB-1D 0.1% | 20 |
| | | KCB-1D 0.3% | 20 |
| 1D-02[1)] | 用量反応試験 | プラセボ | 63 |
| | | KCB-1D 0.2% | 68 |
| | | KCB-1D 0.3% | 58 |
| | | KCB-1D 0.4% | 64 |
| 1D-03 | 検証的試験 | プラセボ | 108 |
| | | KCB-1D 0.3% | 215 |
| 1D-05 | 検証的試験 | KCB-1D 0.3% | 111 |

1) 投与 36 週後以降の口腔内有害事象の調査である事後調査の成績は含まない
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-1

**表 2.7.4-14 併合データの安全性解析対象被験者数**

| 投与群 | プラセボ | KCB-1D | 0.3% | 合計 [1)] |
|---|---|---|---|---|
| 安全性解析<br>対象被験者数 | 191 | 600 | 429 | 791 |

1) プラセボ群及び KCB-1D 群の安全性解析対象被験者の合計
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-1

(3) 安全性データの提示

本項で提示した安全性データの一覧を表 2.7.4-15 に示す。

**表 2.7.4-15 本項で提示した安全性データの一覧**

| 試験番号 | 1D-01 | 1D-01A | 1D-02 | 1D-03 | 1D-04 | 1D-05 | 併合データ 36 週まで |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目＼試験区分 | 探索的試験 | 探索的試験 追跡調査 | 用量反応試験 | 検証的試験 | 臨床薬理試験 | 検証的試験 | |
| 治験薬の曝露状況 | ○ | - | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 | ○ | - | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 有害事象 | | | | | | | |
| 有害事象 | ○ | ○[1)] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用 | ○ | ○[1)] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 程度別 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 口腔内及び治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の発現時期 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 死亡 | ○ | - | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| その他の重篤な有害事象 | ○ | ○[1)] | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 他の重要な有害事象 | | | | | | | |
| 高度の有害事象 | ○ | ○[1)] | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 悪性腫瘍又は良性腫瘍 | ○ | ○[1)] | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 器官別又は症候群別有害事象の解析 | | | | | | | |
| 口腔内の有害事象 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 腎機能関連臨床検査項目の有害事象 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 尿中アルブミン値 30.0 mg/g・CRE の有害事象 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 臨床検査 | | | | | | | |
| 臨床検査値の評価 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 尿中腎機能臨床検査値の解析 | - | - | - | - | - | - | ○ |
| 血清中抗 KCB-1 抗体 | ○ | - | ○ | ○ | ○ | ○ | - |
| 特別な患者集団及び状況下における安全性 | - | - | - | - | - | - | ○ |

1) 口腔内で発現した事象のみを観察

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の被験者数並びに併合した投与群別被験者数を表 2.7.4-16 に、1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査の被験者数を表 2.7.4-17 に示す。治験薬はすべて調製後 12 時間（室内散乱光下での安定性が保証されている時間）以内に、被験者に単回投与された。

**表 2.7.4-16 投与群別被験者数（投与 36 週後まで）**

| 試験番号 | 試験区分 | 投与群 | 安全性解析対象被験者数 |
|---|---|---|---|
| 1D-01 | 探索的試験 | プラセボ | 20 |
| | | KCB-1D 0.03% | 19 |
| | | KCB-1D 0.1% | 20 |
| | | KCB-1D 0.3% | 20 |
| 1D-02 | 用量反応試験 | プラセボ | 63 |
| | | KCB-1D 0.2% | 68 |
| | | KCB-1D 0.3% | 58 |
| | | KCB-1D 0.4% | 64 |
| 1D-03 | 検証的試験 | プラセボ | 108 |
| | | KCB-1D 0.3% | 215 |
| 1D-04 | 臨床薬理試験 | KCB-1D 0.3% | 25[1)] |
| 1D-05 | 検証的試験 | KCB-1D 0.3% | 111 |
| 合計（治験薬を投与した被験者） | | | 791 |
| KCB-1D を投与した被験者 | | | 600 |
| KCB-1D 0.3%を投与した被験者 | | | 429 |
| プラセボを投与した被験者 | | | 191 |

1) 0.2mL：8 名、0.6mL：17 名
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-1

**表 2.7.4-17 1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査の被験者数**

| 試験番号 | 試験区分 | 投与群 | 安全性解析対象被験者数 |
|---|---|---|---|
| 1D-01A | 探索的試験追跡調査 | プラセボ | 19 |
| | | KCB-1D 0.03% | 15 |
| | | KCB-1D 0.1% | 17 |
| | | KCB-1D 0.3% | 16 |
| 1D-02 | 用量反応試験事後調査 | プラセボ | 62 |
| | | KCB-1D 0.2% | 66 |
| | | KCB-1D 0.3% | 57 |
| | | KCB-1D 0.4% | 61 |
| 合計（治験薬を投与した被験者[1)]） | | | 313 |

1) 1D-02 試験事後調査は、調査実施被験者
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-2

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験での安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 に示す。試験ごとの特性とともに、併合データ又は 1D-04 試験を除く 4 試験の併合データの特性も示した。

各試験での性別は、男性 36.9%（41/111 名、1D-05 試験）～44.7%（113/253 名、1D-02 試験）、女性 55.3%（140/253 名、1D-02 試験）～63.1%（70/111 名、1D-05 試験）であり、すべての試験で女性が多かった。年齢の範囲は 20 歳（1D-03 試験）～79 歳（1D-05 試験）であり、中央値は 50.0 歳（1D-01 試験、1D-04 試験）～59.0 歳（1D-05 試験）であった。1D-01 試験を除く、年齢の上限を定めなかった 4 試験での 65 歳以上の被験者の割合は 12.0%（3/25 名、1D-04 試験）～30.6%（34/111 名、1D-05 試験）であり、他の 3 試験に比べ 1D-05 試験で 65 歳以上の被験者の割合が高かった。BMI の平均値は、22.28 $kg/m^2$（1D-01 試験）～22.80 $kg/m^2$（1D-02 試験）であり、いずれの試験でも同程度であった。

喫煙者の割合は 15.3%（17/111 名、1D-05 試験）～22.5%（57/253 名、1D-02 試験）であった。

治験薬投与歯が生活歯髄であった被験者の割合は 73.5%（186/253 名、1D-02 試験）～83.8%（93/111 名、1D-05 試験）、失活歯髄であった被験者の割合は 16.2%（18/111 名、1D-05 試験）～26.1%（66/253 名、1D-02 試験）であり、いずれの試験も生活歯髄であった被験者の割合が高かった。手術時の骨欠損の深さは、他の試験に比べ 1D-05 試験で 6 mm 以上 7 mm 未満及び 7 mm 以上の被験者の割合が高かった。これは 1D-05 試験で骨欠損の深さの基準を変更したことに起因すると推定した。また、治験薬投与歯数は、1D-01 試験から 1D-03 試験では 1 歯にのみ治験薬を投与する計画である一方、1D-05 試験では複数歯投与することを可能としたが、1D-05 試験でも 1 歯への投与が 64.0%（71/111 名）と最も多かった。1D-04 試験は 0.2 mL 又は 0.6 mL を全量投与する計画であり、5 歯への投与が 32.0%（8/25 名）と最も多く、次いで 1 歯への投与が 24.0%（6/25 名）であった。

## 表 2.7.4-18 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（1/2）

| 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-04 | 1D-05 | 併合データ [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目＼試験区分 | | 探索的試験 | 用量反応試験 | 検証的試験 | 臨床薬理試験 | 検証的試験 | |
| 安全性解析対象被験者数 | | 79 | 253 | 323 | 25 | 111 | 791<br>766* |
| 性別 | 男性 | 30<br>(38.0) | 113<br>(44.7) | 127<br>(39.3) | 10<br>(40.0) | 41<br>(36.9) | 321<br>(40.6) |
| | 女性 | 49<br>(62.0) | 140<br>(55.3) | 196<br>(60.7) | 15<br>(60.0) | 70<br>(63.1) | 470<br>(59.4) |
| 年齢区分 | 20 歳 <= < 30 歳 | 8<br>(10.1) | 7<br>(2.8) | 6<br>(1.9) | 1<br>(4.0) | 2<br>(1.8) | 24<br>(3.0) |
| | 30 歳 <= < 40 歳 | 11<br>(13.9) | 28<br>(11.1) | 35<br>(10.8) | 3<br>(12.0) | 13<br>(11.7) | 90<br>(11.4) |
| | 40 歳 <= < 50 歳 | 17<br>(21.5) | 60<br>(23.7) | 70<br>(21.7) | 5<br>(20.0) | 16<br>(14.4) | 168<br>(21.2) |
| | 50 歳 <= < 60 歳 | 35<br>(44.3) | 84<br>(33.2) | 105<br>(32.5) | 10<br>(40.0) | 25<br>(22.5) | 259<br>(32.7) |
| | 60 歳 <= < 65 歳 | 8<br>(10.1) | 30<br>(11.9) | 49<br>(15.2) | 3<br>(12.0) | 21<br>(18.9) | 111<br>(14.0) |
| | 65 歳 <= | 0<br>(0.0) | 44<br>(17.4) | 58<br>(18.0) | 3<br>(12.0) | 34<br>(30.6) | 139<br>(17.6) |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | 79<br>(100.0) | 209<br>(82.6) | 265<br>(82.0) | 22<br>(88.0) | 77<br>(69.4) | 652<br>(82.4) |
| | 65 歳 <= | 0<br>(0.0) | 44<br>(17.4) | 58<br>(18.0) | 3<br>(12.0) | 34<br>(30.6) | 139<br>(17.6) |
| 後期高齢者・非後期高齢者区分 | < 75 歳 | 79<br>(100.0) | 251<br>(99.2) | 315<br>(97.5) | 25<br>(100.0) | 107<br>(96.4) | 777<br>(98.2) |
| | 75 歳 <= | 0<br>(0.0) | 2<br>(0.8) | 8<br>(2.5) | 0<br>(0.0) | 4<br>(3.6) | 14<br>(1.8) |
| BMI 区分（$kg/m^2$） | < 18.5 | 6<br>(7.6) | 12<br>(4.7) | 26<br>(8.0) | 3<br>(12.0) | 12<br>(10.8) | 59<br>(7.5) |
| | 18.5 <= < 25.0 | 62<br>(78.5) | 187<br>(73.9) | 229<br>(70.9) | 17<br>(68.0) | 77<br>(69.4) | 572<br>(72.3) |
| | 25.0 <= | 11<br>(13.9) | 54<br>(21.3) | 68<br>(21.1) | 5<br>(20.0) | 22<br>(19.8) | 160<br>(20.2) |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | 62<br>(78.5) | 196<br>(77.5) | 254<br>(78.6) | - | 94<br>(84.7) | 606<br>(79.1)* |
| | あり | 17<br>(21.5) | 57<br>(22.5) | 69<br>(21.4) | - | 17<br>(15.3) | 160<br>(20.9)* |
| 合併症の有無 | なし | 57<br>(72.2) | 161<br>(63.6) | 140<br>(43.3) | 10<br>(40.0) | 37<br>(33.3) | 405<br>(51.2) |
| | あり | 22<br>(27.8) | 92<br>(36.4) | 183<br>(56.7) | 15<br>(60.0) | 74<br>(66.7) | 386<br>(48.8) |

被験者数（%）
-：1D-04 試験で調査・測定していない項目
斜線：1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1) 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験を併合。ただし、「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）を併合
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-3

## 表 2.7.4-18 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（2/2）

| 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-04 | 1D-05 | 併合データ [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 ＼ 試験区分 | | 探索的試験 | 用量反応試験 | 検証的試験 | 臨床薬理試験 | 検証的試験 | |
| 安全性解析対象被験者数 | | 79 | 253 | 323 | 25 | 111 | 791<br>766 * |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 64<br>(81.0) | 186<br>(73.5) | 257<br>(79.6) | - | 93<br>(83.8) | 600<br>(78.3)* |
| | 失活 | 15<br>(19.0) | 66<br>(26.1) | 63<br>(19.5) | - | 18<br>(16.2) | 162<br>(21.1)* |
| | 不明 | 0<br>(0.0) | 1<br>(0.4) | 3<br>(0.9) | - | 0<br>(0.0) | 4<br>(0.5)* |
| 手術時の骨欠損の深さの区分 | < 4 mm | 22<br>(27.8) | 61<br>(24.1) | 58<br>(18.0) | - | 0<br>(0.0) | 141<br>(18.4)* |
| | 4 mm <= < 5 mm | 17<br>(21.5) | 60<br>(23.7) | 79<br>(24.5) | - | 29<br>(26.1) | 185<br>(24.2)* |
| | 5 mm <= < 6 mm | 20<br>(25.3) | 56<br>(22.1) | 80<br>(24.8) | - | 32<br>(28.8) | 188<br>(24.5)* |
| | 6 mm <= < 7 mm | 8<br>(10.1) | 38<br>(15.0) | 50<br>(15.5) | - | 24<br>(21.6) | 120<br>(15.7)* |
| | 7 mm <= | 12<br>(15.2) | 38<br>(15.0) | 56<br>(17.3) | - | 26<br>(23.4) | 132<br>(17.2)* |
| 治験薬投与歯数（歯） | 1 | 79<br>(100.0) | 253<br>(100.0) | 323<br>(100.0) | 6<br>(24.0) | 71<br>(64.0) | 732<br>(92.5) |
| | 2 | | | | 1<br>(4.0) | 20<br>(18.0) | 21<br>(2.7) |
| | 3 | | | | 5<br>(20.0) | 12<br>(10.8) | 17<br>(2.1) |
| | 4 | | | | 3<br>(12.0) | 6<br>(5.4) | 9<br>(1.1) |
| | 5 | | | | 8<br>(32.0) | 2<br>(1.8) | 10<br>(1.3) |
| | 6 | | | | 1<br>(4.0) | 0<br>(0.0) | 1<br>(0.1) |
| | 7 <= | | | | 1<br>(4.0) | 0<br>(0.0) | 1<br>(0.1) |

被験者数（%）
-：1D-04 試験で調査・測定していない項目
斜線：1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1) 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験を併合。ただし、「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）を併合
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-3

表 2.7.4-19 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）

| 試験番号 | | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-04 | 1D-05 | 併合データ 1) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目＼試験区分 | | 探索的試験 | 用量反応試験 | 検証的試験 | 臨床薬理試験 | 検証的試験 | |
| 安全性解析対象被験者数 | | 79 | 253 | 323 | 25 | 111 | 791 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 47.5 | 52.8 | 53.8 | 50.9 | 56.5 | 53.1 |
| | 標準偏差 | 10.10 | 11.27 | 11.45 | 10.74 | 12.39 | 11.58 |
| | 最大値 | 64 | 76 | 78 | 68 | 79 | 79 |
| | 75%点 | 54.0 | 61.0 | 62.0 | 59.0 | 66.0 | 62.0 |
| | 中央値 | 50.0 | 55.0 | 56.0 | 50.0 | 59.0 | 55.0 |
| | 25%点 | 40.0 | 45.0 | 46.0 | 44.0 | 48.0 | 45.0 |
| | 最小値 | 24 | 23 | 20 | 27 | 26 | 20 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.28 | 22.80 | 22.63 | 22.53 | 22.40 | 22.61 |
| | 標準偏差 | 2.584 | 3.156 | 3.195 | 3.616 | 3.249 | 3.145 |
| | 最大値 | 29.7 | 33.2 | 36.7 | 33.6 | 34.0 | 36.7 |
| | 75%点 | 23.72 | 24.39 | 24.68 | 24.44 | 24.49 | 24.46 |
| | 中央値 | 22.07 | 22.31 | 22.32 | 22.07 | 21.86 | 22.28 |
| | 25%点 | 20.57 | 20.60 | 20.24 | 20.03 | 19.98 | 20.34 |
| | 最小値 | 17.3 | 15.1 | 15.6 | 17.7 | 16.5 | 15.1 |

1) 1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験を併合
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-4

用量別併合データの安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の要約を表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 に示す。

プラセボ群と 0.3%群の特性を比較すると、性別は、プラセボ群で男性 37.7%（72/191 名）、女性 62.3%（119/191 名）、0.3%群で男性 40.1%（172/429 名）、女性 59.9%（257/429 名）であり、両群で女性の割合が高かった。65 歳以上の被験者の割合は、プラセボ群 14.7%（28/191 名）、0.3%群 20.0%（86/429 名）であり、プラセボ群に比べ 0.3%群で高かった。BMI の平均値は、プラセボ群 22.50 $kg/m^2$、0.3%群 22.58 $kg/m^2$ であり、両群で同程度であった。

喫煙者の割合は、プラセボ群 17.3%（33/191 名）、0.3%群 20.8%（84/404 名）であり、両群で大きな違いはなかった。

治験薬投与歯が生活歯髄であった被験者の割合は、プラセボ群 81.7%（156/191 名）、0.3%群 79.7%（322/404 名）、失活歯髄であった被験者の割合は、プラセボ群 17.8%（34/191 名）、0.3%群 19.6%（79/404 名）であり、両群とも生活歯髄であった被験者の割合が高かった。手術時の骨欠損の深さは、各区分での両群の割合に大きな違いはなかった。また、治験薬投与歯数は、プラセボ対照の 3 試験では治験薬を 1 歯にのみ投与する計画であったため、プラセボ群はすべて 1 歯であった。一方、0.3%群は複数歯への投与を可とした 1D-04 試験及び 1D-05 試験の結果を含むため、2～7 歯以上への投与を受けた被験者もいるが、投与歯数が 1 歯であった被験者の割合は 86.2%（370/429 名）と、ほとんどが 1 歯に投与された。以上から、これらの治験薬投与歯に関する項目では両群で大きな違いはないと判断した。

## 表 2.7.4-20 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（1/2）

| 項目＼投与群 | | プラセボ | 0.03% | 0.1% | 0.2% | 0.3%[1)] | 0.4% | KCB-1D[2)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | | 191 | 19 | 20 | 68 | 429<br>404* | 64 | 600<br>575** |
| 性別 | 男性 | 72<br>(37.7) | 7<br>(36.8) | 5<br>(25.0) | 32<br>(47.1) | 172<br>(40.1) | 33<br>(51.6) | 249<br>(41.5) |
| | 女性 | 119<br>(62.3) | 12<br>(63.2) | 15<br>(75.0) | 36<br>(52.9) | 257<br>(59.9) | 31<br>(48.4) | 351<br>(58.5) |
| 年齢区分 | 20 歳<= < 30 歳 | 5<br>(2.6) | 1<br>(5.3) | 3<br>(15.0) | 3<br>(4.4) | 11<br>(2.6) | 1<br>(1.6) | 19<br>(3.2) |
| | 30 歳<= < 40 歳 | 24<br>(12.6) | 6<br>(31.6) | 2<br>(10.0) | 5<br>(7.4) | 46<br>(10.7) | 7<br>(10.9) | 66<br>(11.0) |
| | 40 歳<= < 50 歳 | 46<br>(24.1) | 3<br>(15.8) | 3<br>(15.0) | 18<br>(26.5) | 83<br>(19.3) | 15<br>(23.4) | 122<br>(20.3) |
| | 50 歳<= < 60 歳 | 63<br>(33.0) | 7<br>(36.8) | 10<br>(50.0) | 21<br>(30.9) | 136<br>(31.7) | 22<br>(34.4) | 196<br>(32.7) |
| | 60 歳<= < 65 歳 | 25<br>(13.1) | 2<br>(10.5) | 2<br>(10.0) | 7<br>(10.3) | 67<br>(15.6) | 8<br>(12.5) | 86<br>(14.3) |
| | 65 歳<= | 28<br>(14.7) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 14<br>(20.6) | 86<br>(20.0) | 11<br>(17.2) | 111<br>(18.5) |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | 163<br>(85.3) | 19<br>(100.0) | 20<br>(100.0) | 54<br>(79.4) | 343<br>(80.0) | 53<br>(82.8) | 489<br>(81.5) |
| | 65 歳 <= | 28<br>(14.7) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 14<br>(20.6) | 86<br>(20.0) | 11<br>(17.2) | 111<br>(18.5) |
| 後期高齢者・非後期高齢者区分 | < 75 歳 | 187<br>(97.9) | 19<br>(100.0) | 20<br>(100.0) | 66<br>(97.1) | 421<br>(98.1) | 64<br>(100.0) | 590<br>(98.3) |
| | 75 歳<= | 4<br>(2.1) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 2<br>(2.9) | 8<br>(1.9) | 0<br>(0.0) | 10<br>(1.7) |
| BMI 区分（$kg/m^2$） | < 18.5 | 17<br>(8.9) | 2<br>(10.5) | 2<br>(10.0) | 5<br>(7.4) | 33<br>(7.7) | 0<br>(0.0) | 42<br>(7.0) |
| | 18.5 <= < 25.0 | 137<br>(71.7) | 17<br>(89.5) | 14<br>(70.0) | 51<br>(75.0) | 309<br>(72.0) | 44<br>(68.8) | 435<br>(72.5) |
| | 25.0 <= | 37<br>(19.4) | 0<br>(0.0) | 4<br>(20.0) | 12<br>(17.6) | 87<br>(20.3) | 20<br>(31.3) | 123<br>(20.5) |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | 158<br>(82.7) | 17<br>(89.5) | 16<br>(80.0) | 50<br>(73.5) | 320<br>(79.2)* | 45<br>(70.3) | 448<br>(77.9)** |
| | あり | 33<br>(17.3) | 2<br>(10.5) | 4<br>(20.0) | 18<br>(26.5) | 84<br>(20.8)* | 19<br>(29.7) | 127<br>(22.1)** |
| 合併症の有無 | なし | 110<br>(57.6) | 11<br>(57.9) | 15<br>(75.0) | 42<br>(61.8) | 192<br>(44.8) | 35<br>(54.7) | 295<br>(49.2) |
| | あり | 81<br>(42.4) | 8<br>(42.1) | 5<br>(25.0) | 26<br>(38.2) | 237<br>(55.2) | 29<br>(45.3) | 305<br>(50.8) |

被験者数（%）
斜線：1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1)「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の 0.3%群を集計
2)「**」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の KCB-1D 群を集計
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-5

## 表 2.7.4-20 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（2/2）

| 項目 ＼ 投与群 | | プラセボ | 0.03% | 0.1% | 0.2% | 0.3%[1)] | 0.4% | KCB-1D[2)] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | | 191 | 19 | 20 | 68 | 429<br>404* | 64 | 600<br>575** |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 156<br>(81.7) | 16<br>(84.2) | 16<br>(80.0) | 49<br>(72.1) | 322<br>(79.7)* | 41<br>(64.1) | 444<br>(77.2)** |
| | 失活 | 34<br>(17.8) | 3<br>(15.8) | 4<br>(20.0) | 19<br>(27.9) | 79<br>(19.6)* | 23<br>(35.9) | 128<br>(22.3)** |
| | 不明 | 1<br>(0.5) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 0<br>(0.0) | 3<br>(0.7)* | 0<br>(0.0) | 3<br>(0.5)** |
| 手術時の骨欠損の深さの区分 | < 4 mm | 36<br>(18.8) | 5<br>(26.3) | 7<br>(35.0) | 18<br>(26.5) | 57<br>(14.1)* | 18<br>(28.1) | 105<br>(18.3)** |
| | 4 mm <= < 5 mm | 46<br>(24.1) | 5<br>(26.3) | 3<br>(15.0) | 18<br>(26.5) | 103<br>(25.5)* | 10<br>(15.6) | 139<br>(24.2)** |
| | 5 mm <= < 6 mm | 48<br>(25.1) | 6<br>(31.6) | 6<br>(30.0) | 11<br>(16.2) | 101<br>(25.0)* | 16<br>(25.0) | 140<br>(24.3)** |
| | 6 mm <= < 7 mm | 22<br>(11.5) | 1<br>(5.3) | 3<br>(15.0) | 12<br>(17.6) | 73<br>(18.1)* | 9<br>(14.1) | 98<br>(17.0)** |
| | 7 mm <= | 39<br>(20.4) | 2<br>(10.5) | 1<br>(5.0) | 9<br>(13.2) | 70<br>(17.3)* | 11<br>(17.2) | 93<br>(16.2)** |
| 治験薬投与歯数（歯） | 1 | 191<br>(100.0) | 19<br>(100.0) | 20<br>(100.0) | 68<br>(100.0) | 370<br>(86.2) | 64<br>(100.0) | 541<br>(90.2) |
| | 2 | | | | | 21<br>(4.9) | | 21<br>(3.5) |
| | 3 | | | | | 17<br>(4.0) | | 17<br>(2.8) |
| | 4 | | | | | 9<br>(2.1) | | 9<br>(1.5) |
| | 5 | | | | | 10<br>(2.3) | | 10<br>(1.7) |
| | 6 | | | | | 1<br>(0.2) | | 1<br>(0.2) |
| | 7 <= | | | | | 1<br>(0.2) | | 1<br>(0.2) |

被験者数（%）
斜線：1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1)「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の 0.3%群を集計
2)「**」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の KCB-1D 群を集計
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-5

表 2.7.4-21 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）

| 項目＼投与群 | | プラセボ | 0.03% | 0.1% | 0.2% | 0.3% | 0.4% | KCB-1D |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | | 191 | 19 | 20 | 68 | 429 | 64 | 600 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 52.5 | 46.2 | 46.8 | 53.2 | 54.1 | 52.7 | 53.3 |
| | 標準偏差 | 11.38 | 11.12 | 10.27 | 11.76 | 11.68 | 10.72 | 11.64 |
| | 最大値 | 78 | 60 | 62 | 76 | 79 | 70 | 79 |
| | 75%点 | 61.0 | 58.0 | 52.0 | 61.0 | 63.0 | 61.0 | 62.0 |
| | 中央値 | 54.0 | 47.0 | 50.5 | 54.5 | 56.0 | 53.5 | 55.0 |
| | 25%点 | 45.0 | 38.0 | 40.0 | 45.0 | 46.0 | 44.5 | 45.0 |
| | 最小値 | 20 | 26 | 27 | 23 | 20 | 28 | 20 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.50 | 21.52 | 22.53 | 22.52 | 22.58 | 23.61 | 22.65 |
| | 標準偏差 | 3.201 | 1.697 | 2.809 | 3.400 | 3.087 | 3.389 | 3.129 |
| | 最大値 | 34.4 | 23.7 | 29.3 | 33.2 | 36.7 | 32.9 | 36.7 |
| | 75%点 | 24.49 | 22.66 | 24.51 | 24.04 | 24.49 | 25.76 | 24.46 |
| | 中央値 | 22.08 | 22.04 | 21.99 | 21.70 | 22.33 | 22.87 | 22.31 |
| | 25%点 | 20.09 | 20.45 | 20.64 | 20.31 | 20.28 | 21.00 | 20.42 |
| | 最小値 | 15.6 | 18.0 | 18.0 | 15.1 | 16.5 | 18.9 | 15.1 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-6

## 2.7.4.2 有害事象

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験、1D-05 試験、1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査の有害事象を検討した。

#### 2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

1. 個々の試験の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 2.7.4-22 に示す。また、1D-01 試験の投与 36 週後以降の口腔内有害事象の調査を目的とした 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 2.7.4-23 に示す。

各試験の安全性評価期間中のプラセボ群及び 0.3%群の有害事象発現割合は、1D-01 試験でプラセボ群 90.0%（18/20 名）、0.3%群 95.0%（19/20 名）、1D-02 試験でプラセボ群 82.5%（52/63 名）、0.3%群 75.9%（44/58 名）、1D-03 試験でプラセボ群 75.9%（82/108 名）、0.3%群 72.6%（156/215 名）、1D-04 試験で 0.3%群 88.0%（22/25 名）、1D-05 試験で 0.3%群 64.9%（72/111 名）であった。1D-01 試験及び 1D-02 試験で、用量の増加に伴う有害事象発現割合の上昇はみられなかった。プラセボ群及び 0.3%群の副作用発現割合は、1D-01 試験でプラセボ群 35.0%（7/20 名）、0.3%群 60.0%（12/20 名）、1D-02 試験でプラセボ群 15.9%（10/63 名）、0.3%群 15.5%（9/58 名）、1D-03 試験でプラセボ群 10.2%（11/108 名）、0.3%群 14.4%（31/215 名）、1D-04 試験で 0.3%群 8.0%（2/25 名）であり、1D-05 試験では副作用はなかった。1D-01 試験で用量の増加に伴う副作用発現割合の上昇がみられたが、1D-02 試験ではその傾向はみられなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、1D-01 試験では 0.03%群の 5.3%（1/19 名）であり、その他の投与群ではみられなかった。1D-02 試験では、プラセボ群 1.6%（1/63 名）、0.2%群 1.5%（1/68 名）、0.4%群 4.7%（3/64 名）であり、0.3%群ではみられなかった。また、1D-03 試験ではプラセボ群 1.9%（2/108 名）、0.3%群 0.5%（1/215 名）であり、1D-04 試験及び 1D-05 試験の 0.3%群ではみられなかった。

口腔内の有害事象の発現割合は、1D-01 試験ではプラセボ群 60.0%（12/20 名）、0.3%群 50.0%（10/20 名）、1D-02 試験でプラセボ群 25.4%（16/63 名）、0.3%群 27.6%（16/58 名）、1D-03 試験でプラセボ群 17.6%（19/108 名）、0.3%群 16.3%（35/215 名）、1D-04 試験で 0.3%群 12.0%（3/25 名）、1D-05 試験で 0.3%群 11.7%（13/111 名）であった。1D-01 試験及び 1D-02 試験で、用量の増加に伴う口腔内の有害事象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は、1D-01 試験ではプラセボ群 20.0%（4/20 名）、0.3%群 10.0%（2/20 名）、1D-02 試験でプラセボ群 9.5%（6/63 名）、0.3%群 17.2%（10/58 名）、1D-03 試験でプラセボ群 11.1%（12/108 名）、0.3%群 10.2%（22/215 名）、1D-04 試験で 0.3%群 12.0%（3/25 名）、1D-05 試験で 0.3%群 9.9%（11/111 名）であった。1D-02 試験で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った。

1D-01A 試験及び 1D-02 試験事後調査でのプラセボ群及び 0.3%群の有害事象発現割合は、1D-01A 試験ではプラセボ群 26.3%（5/19 名）、0.3%群 31.3%（5/16 名）、1D-02 試験事後調査ではプラセボ群 17.7%（11/62 名）、0.3%群 17.5%（10/57 名）であった。また、副作用及び重篤な有害事象はなかった。治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の発現割合は、

1D-01A 試験ではプラセボ群 10.5%（2/19 名）、0.3%群 12.5%（2/16 名）、1D-02 試験事後調査では 8.1%（5/62 名）、0.3%群 12.3%（7/57 名）であり、用量の増加に伴う有害事象発現割合の上昇はみられなかった。

## 表 2.7.4-22 有害事象及び副作用の発現割合

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | 1D-04 | 1D-05 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 [1)] | | | | 検証的試験 | | 臨床薬理試験 | 検証的試験 |
| 投与群 | P<br>n = 20 | 0.03%<br>n = 19 | 0.1%<br>n = 20 | 0.3%<br>n = 20 | P<br>n = 63 | 0.2%<br>n = 68 | 0.3%<br>n = 58 | 0.4%<br>n = 64 | P<br>n = 108 | 0.3%<br>n = 215 | 0.3%<br>n = 25 | 0.3%<br>n = 111 |
| 有害事象 | 18<br>(90.0)<br>68.3 - 98.8 | 15<br>(78.9)<br>54.4 - 93.9 | 19<br>(95.0)<br>75.1 - 99.9 | 19<br>(95.0)<br>75.1 - 99.9 | 52<br>(82.5)<br>70.9 - 90.9 | 57<br>(83.8)<br>72.9 - 91.6 | 44<br>(75.9)<br>62.8 - 86.1 | 50<br>(78.1)<br>66.0 - 87.5 | 82<br>(75.9)<br>66.7 - 83.6 | 156<br>(72.6)<br>66.1 - 78.4 | 22<br>(88.0)<br>68.8 - 97.5 | 72<br>(64.9)<br>55.2 - 73.7 |
| 副作用 | 7<br>(35.0)<br>15.4 - 59.2 | 8<br>(42.1)<br>20.3 - 66.5 | 9<br>(45.0)<br>23.1 - 68.5 | 12<br>(60.0)<br>36.1 - 80.9 | 10<br>(15.9)<br>7.9 - 27.3 | 13<br>(19.1)<br>10.6 - 30.5 | 9<br>(15.5)<br>7.3 - 27.4 | 13<br>(20.3)<br>11.3 - 32.2 | 11<br>(10.2)<br>5.2 - 17.5 | 31<br>(14.4)<br>10.0 - 19.8 | 2<br>(8.0)<br>1.0 - 26.0 | 0<br>(0.0)<br>0.0- 3.3 |
| 重篤な有害事象 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 16.8 | 1<br>(5.3)<br>0.1 - 26.0 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 16.8 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 16.8 | 1<br>(1.6)<br>0.0 - 8.5 | 1<br>(1.5)<br>0.0 - 7.9 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 6.2 | 3<br>(4.7)<br>1.0 - 13.1 | 2<br>(1.9)<br>0.2 - 6.5 | 1<br>(0.5)<br>0.0 - 2.6 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 13.7 | 0<br>(0.0)<br>0.0- 3.3 |
| 口腔内の有害事象 | 12<br>(60.0)<br>36.1 - 80.9 | 11<br>(57.9)<br>33.5 - 79.7 | 11<br>(55.0)<br>31.5 - 76.9 | 10<br>(50.0)<br>27.2 - 72.8 | 16<br>(25.4)<br>15.3 - 37.9 | 21<br>(30.9)<br>20.2 - 43.3 | 16<br>(27.6)<br>16.7 - 40.9 | 23<br>(35.9)<br>24.3 - 48.9 | 19<br>(17.6)<br>10.9 - 26.1 | 35<br>(16.3)<br>11.6 - 21.9 | 3<br>(12.0)<br>2.5 - 31.2 | 13<br>(11.7)<br>6.4 - 19.2 |
| 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象 | 4<br>(20.0)<br>5.7 - 43.7 | 4<br>(21.1)<br>6.1 - 45.6 | 5<br>(25.0)<br>8.7 - 49.1 | 2<br>(10.0)<br>1.2 - 31.7 | 6<br>(9.5)<br>3.6 - 19.6 | 10<br>(14.7)<br>7.3 - 25.4 | 10<br>(17.2)<br>8.6 - 29.4 | 16<br>(25.0)<br>15.0 - 37.4 | 12<br>(11.1)<br>5.9 - 18.6 | 22<br>(10.2)<br>6.5 - 15.1 | 3<br>(12.0)<br>2.5 - 31.2 | 11<br>(9.9)<br>5.1 - 17.0 |

P：プラセボ
n：安全性解析対象被験者数
上段：被験者数、中段：発現割合（%）、下段：95%信頼区間
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：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-7

表 2.7.4-23 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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験追跡調査 | | | | 用量反応試験事後調査 | | | |
| 投与群 | P<br>n = 19 | 0.03%<br>n = 15 | 0.1%<br>n = 17 | 0.3%<br>n = 16 | P<br>n = 62 | 0.2%<br>n = 66 | 0.3%<br>n = 57 | 0.4%<br>n = 61 |
| 有害事象 | 5<br>(26.3)<br>9.1 - 51.2 | 7<br>(46.7)<br>21.3 - 73.4 | 3<br>(17.6)<br>3.8 - 43.4 | 5<br>(31.3)<br>11.0 - 58.7 | 11<br>(17.7)<br>9.2 - 29.5 | 8<br>(12.1)<br>5.4 - 22.5 | 10<br>(17.5)<br>8.7 - 29.9 | 18<br>(29.5)<br>18.5 - 42.6 |
| 副作用 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 17.6 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 21.8 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 19.5 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 20.6 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 5.8 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 5.4 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 6.3 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 5.9 |
| 重篤な<br>有害事象 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 17.6 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 21.8 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 19.5 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 20.6 | 0<br>(0.0)<br>0.0 -5.8 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 5.4 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 6.3 | 0<br>(0.0)<br>0.0 - 5.9 |
| 口腔内の<br>有害事象 | 5<br>(26.3)<br>9.1 - 51.2 | 7<br>(46.7)<br>21.3 - 73.4 | 3<br>(17.6)<br>3.8 - 43.4 | 5<br>(31.3)<br>11.0 - 58.7 | 11<br>(17.7)<br>9.2 - 29.5 | 8<br>(12.1)<br>5.4 - 22.5 | 10<br>(17.5)<br>8.7 - 29.9 | 18<br>(29.5)<br>18.5 - 42.6 |
| 治験薬投与<br>歯・隣接歯<br>の有害事象 | 2<br>(10.5)<br>1.3 - 33.1 | 1<br>(6.7)<br>0.2 - 31.9 | 1<br>(5.9)<br>0.1 - 28.7 | 2<br>(12.5)<br>1.6 - 38.3 | 5<br>(8.1)<br>2.7 - 17.8 | 5<br>(7.6)<br>2.5 - 16.8 | 7<br>(12.3)<br>5.1 - 23.7 | 10<br>(16.4)<br>8.2 - 28.1 |

P：プラセボ
n：安全性解析対象被験者数
上段：被験者数、中段：発現割合（%）、下段：95%信頼区間
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-8

2. 併合データの有害事象及び副作用の発現割合

併合データのプラセボ群及び0.3%群の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-24 に示す。

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。

表 2.7.4-24 併合データで有害事象及び副作用の発現割合

| | プラセボ<br>n = 191 | 0.3%<br>n = 429 |
|---|---|---|
| 有害事象 | 152<br>(79.6) | 313<br>(73.0) |
| 副作用 | 28<br>(14.7) | 54<br>(12.6) |

n：安全性解析対象被験者数
被験者数（%）
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-9

3. 併合データの有害事象及び副作用の発現状況

本項では、併合データのプラセボ群及び0.3%群で、いずれかの投与群の SOC 又は PT での発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用を「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義し、それらの程度別発現状況をそれぞれ表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示す。また、併合データのすべての有害事象を表 2.7.4.7-1（付録）に、併合データのすべての副作用を表 2.7.4.7-2（付録）に示す。

最も発現割合の高い SOC は両群ともに臨床検査であり、プラセボ群 66.5%（127/191

名)、0.3%群 63.9%（274/429 名）と両群で大きな違いはなかった。

0.3%群の PT での発現割合が 2%以上の有害事象は、鼻咽頭炎が 5.4%（23/429 名)、医療機器不具合が 3.0%（13/429 名)、口内炎が 2.1%（9/429 名）であり、それら以外の有害事象はすべて臨床検査値の有害事象であった（尿中アルブミン陽性、NAG 増加、C-反応性蛋白増加、β2-MG 増加、血中 CK 増加、単球百分率増加、好酸球百分率増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中ブドウ糖陽性、好中球百分率増加、リンパ球百分率減少、ALT 増加、血中コレステロール増加の計 14 項目)。そのうち 10 項目はプラセボ群でも同様に 2%以上発現していた。また、尿中アルブミン陽性は、プラセボ群 20.9%（40/191 名)、0.3%群 28.2%（121/429 名）であり、プラセボ群に比べて 0.3%群で高く発現したが、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。

0.3%群の PT での発現割合が 2%以上の副作用は、尿中アルブミン陽性が 6.3%（27/429 名)、β2-MG 増加が 4.0%（17/429 名)、NAG 増加が 3.7%（16/429 名）であった。いずれもプラセボ群でも同様に 2%以上発現しており、両群の発現割合は同程度であった。

## 表 2.7.4-25 いずれかの投与群で SOC 又は PT での発現割合が 2%以上の有害事象

| 有害事象名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 152 (79.6) | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 (73.0) | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | 354 | 271 | 82 | 1 | 734 | 619 | 115 | 0 |
| 胃腸障害 | 34 (17.8) | 22 | 21 | 0 | 46 (10.7) | 34 | 26 | 0 |
| 齲歯 | 7 (3.7) | 4 | 3 | 0 | 3 (0.7) | 3 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 4 (2.1) | 1 | 4 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 3 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 6 (3.1) | 4 | 3 | 0 | 6 (1.4) | 7 | 3 | 0 |
| 口内炎 | 6 (3.1) | 3 | 3 | 0 | 9 (2.1) | 3 | 8 | 0 |
| 歯痛 | 4 (2.1) | 3 | 1 | 0 | 3 (0.7) | 1 | 2 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 19 (9.9) | 13 | 14 | 0 | 33 (7.7) | 29 | 10 | 0 |
| 医療機器不具合 | 11 (5.8) | 7 | 10 | 0 | 13 (3.0) | 12 | 3 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 26 (13.6) | 8 | 23 | 0 | 40 (9.3) | 10 | 36 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 14 (7.3) | 7 | 9 | 0 | 23 (5.4) | 6 | 18 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (3.1) | 5 | 2 | 0 | 15 (3.5) | 12 | 6 | 0 |
| 臨床検査 | 127 (66.5) | 208 | 7 | 0 | 274 (63.9) | 518 | 10 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (3.1) | 6 | 0 | 0 | 11 (2.6) | 10 | 1 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 40 (20.9) | 39 | 1 | 0 | 121 (28.2) | 121 | 0 | 0 |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 20 (10.5) | 20 | 0 | 0 | 45 (10.5) | 44 | 1 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 24 (12.6) | 24 | 0 | 0 | 62 (14.5) | 61 | 1 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 15 (3.5) | 15 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 10 (2.3) | 10 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 18 (9.4) | 18 | 0 | 0 | 41 (9.6) | 41 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (1.6) | 3 | 0 | 0 | 13 (3.0) | 13 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 15 (7.9) | 15 | 0 | 0 | 52 (12.1) | 52 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 5 (2.6) | 4 | 1 | 0 | 13 (3.0) | 12 | 1 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 19 (9.9) | 18 | 1 | 0 | 17 (4.0) | 17 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 9 (4.7) | 9 | 0 | 0 | 8 (1.9) | 8 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 13 (3.0) | 13 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 13 (6.8) | 13 | 0 | 0 | 20 (4.7) | 20 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 6 (3.1) | 6 | 0 | 0 | 13 (3.0) | 13 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 4 (2.1) | 3 | 1 | 0 | 4 (0.9) | 4 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (2.1) | 3 | 1 | 0 | 7 (1.6) | 1 | 8 | 0 |
| 神経系障害 | 7 (3.7) | 2 | 5 | 0 | 10 (2.3) | 7 | 3 | 0 |
| 頭痛 | 6 (3.1) | 1 | 5 | 0 | 7 (1.6) | 5 | 2 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2.1) | 6 | 3 | 1 | 3 (0.7) | 2 | 2 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す

1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す

2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す

3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-11 及び表 5.3.5.3-13_1,14_1

## 表 2.7.4-26 いずれかの投与群で SOC 又は PT での発現割合が 2%以上の副作用

| 副作用名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 28 (14.7) | 26 (13.6) | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 54 (12.6) | 51 (11.9) | 3 (0.7) | 0 (0.0) |
| | 44 | 41 | 3 | 0 | 85 | 79 | 6 | 0 |
| 臨床検査 | 26 (13.6) | 40 | 0 | 0 | 51 (11.9) | 77 | 4 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 10 (5.2) | 10 | 0 | 0 | 27 (6.3) | 27 | 0 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 17 (4.0) | 16 | 1 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 9 (4.7) | 9 | 0 | 0 | 16 (3.7) | 15 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す

1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す

2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す

3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者で複数の副作用が発現した場合は、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-12 及び表 5.3.5.3-13_1,14_1

4. 併合データの有害事象及び副作用の発現時期

併合データのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、有害事象及び副作用の発現時期を検討した。なお、1D-04 試験の安全性評価期間は投与 4 週後までであったが、本試験も含めて検討した。

(1) 口腔内の有害事象及び副作用

投与 36 週後までの観察期間中に発現した口腔内の有害事象発現日（複数の有害事象が発現している被験者は最も早い有害事象発現日）をイベント日とした Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4-1 に、有害事象及び副作用の累積発現割合を表 2.7.4-27 に示す。有害事象の発現割合は、投与 28 日後以降はプラセボ群に比べ 0.3%群で低く推移していた。副作用の発現パターンは両群で類似しており、発現時期及び発現頻度に両群で大きな違いはなかった。

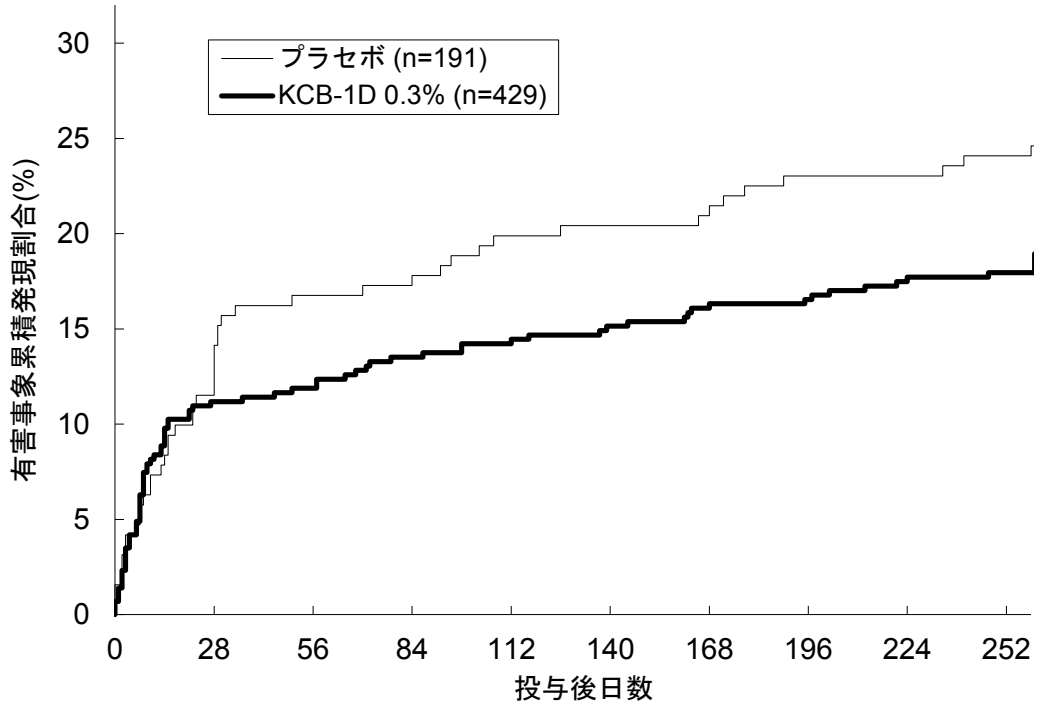



**図 2.7.4-1 口腔内の有害事象の Kaplan-Meier 曲線**

n：安全性解析対象被験者数

Source：5.3.5.3-2-(1)-図 5.3.5.3-1

**表 2.7.4-27 口腔内の有害事象及び副作用の累積発現割合**

| | 時点 [1)] | 0 | 3 | 7 | 14 | 28 | 84 | 168 | 252 | 260 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象の累積発現割合（%） | プラセボ（191 名） | 1.6 | 4.2 | 5.8 | 8.4 | 14.1 | 17.8 | 21.5 | 24.1 | 25.6 |
| | 0.3%（429 名） | 0.7 | 3.5 | 6.3 | 9.8 | 11.2 | 13.5 | 16.3 | 17.9 | 18.9 |
| 副作用の累積発現割合（%） | プラセボ（191 名） | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 |
| | 0.3%（429 名） | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1.5 |

1) 治験薬投与後の日数（治験薬投与日を 0 日として起算）

Source：5.3.5.3-2-(1)-図 5.3.5.3-1 及び図 5.3.5.3-3

(2) 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象及び副作用

投与 36 週後までの観察期間中に発現した治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の発現日（複数の有害事象が発現している被験者は最も早い有害事象発現日）をイベント日とした Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4-2 に、有害事象及び副作用の累積発現割合を表 2.7.4-28 に示す。発現パターンは両群で類似しており、発現時期及び発現頻度に両群間で大きな違いはなかった。

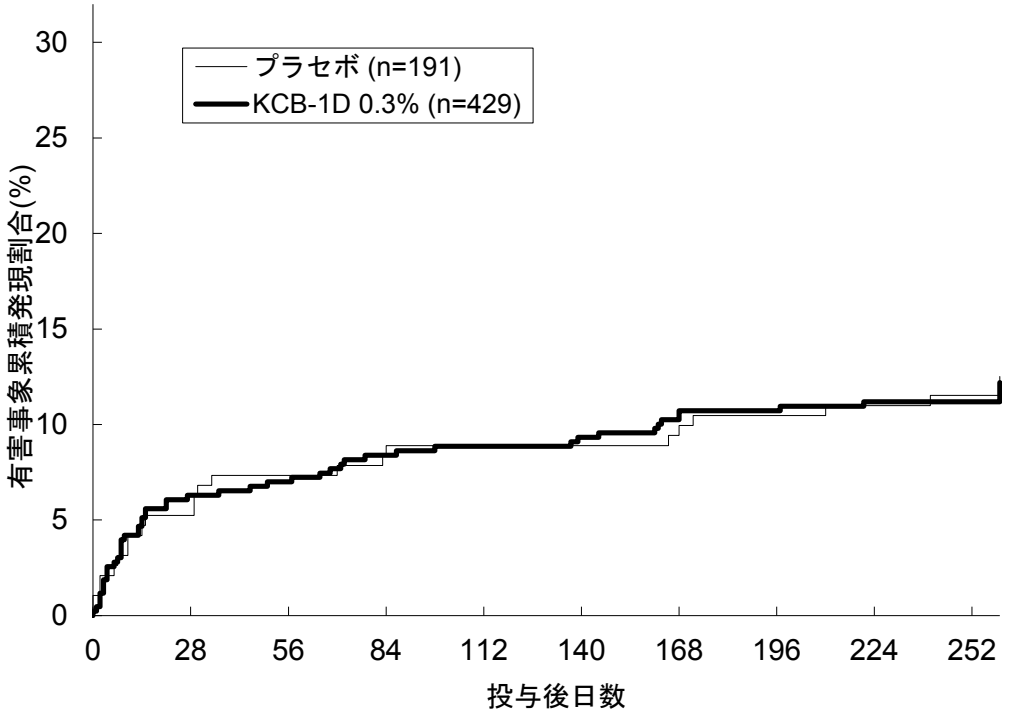



**図 2.7.4-2 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象の Kaplan-Meier 曲線**

n：安全性解析対象被験者数
Source：5.3.5.3-2-(1)-図 5.3.5.3-2

**表 2.7.4-28 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象及び副作用の累積発現割合**

| | 時点 [1)] | 0 | 3 | 7 | 14 | 28 | 84 | 168 | 252 | 260 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象の累積発現割合（%） | プラセボ（191 名） | 1.0 | 2.1 | 3.1 | 4.7 | 5.2 | 8.9 | 9.9 | 11.5 | 12.5 |
| | 0.3%（429 名） | 0.2 | 1.9 | 3.0 | 5.1 | 6.3 | 8.4 | 10.7 | 11.2 | 12.2 |
| 副作用の累積発現割合（%） | プラセボ（191 名） | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 |
| | 0.3%（429 名） | 0 | 0.2 | 0.2 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1.5 |

1) 治験薬投与後の日数（治験薬投与日を 0 日として起算）
Source：5.3.5.3-2-(1)-図 5.3.5.3-2 及び図 5.3.5.3-4

5. KCB-1D 群の有害事象及び副作用の発現割合

併合データでの KCB-1D 群の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-29 に示す。

KCB-1D 群の有害事象発現割合は 75.7%（454/600 名）、副作用発現割合は 16.2%（97/600 名）であった。

**表 2.7.4-29 KCB-1D 群の有害事象及び副作用の発現割合**

| | KCB-1D<br>n = 600 |
|---|---|
| 有害事象 | 454 (75.7) |
| 副作用 | 97 (16.2) |

n：安全性解析対象被験者数
被験者数（%）
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-9

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の各試験での KCB-1D 群に発現した程度別の有害事象発現状況を表 2.7.4-30 に、副作用発現状況を表 2.7.4.7-3（付録）に示す。

各試験の KCB-1D 群の有害事象発現割合は、1D-01 試験 89.8%（53/59 名）、1D-02 試験 79.5%（151/190 名）、1D-03 試験 72.6%（156/215 名）、1D-04 試験 88.0%（22/25 名）及び 1D-05 試験 64.9%（72/111 名）であった。

程度別では、いずれの試験でも軽度の有害事象が最も多かった。高度の有害事象は 1D-02 試験の 2 件（肺炎、胃癌第 4 期が各 1 件）であったが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（1/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| リンパ節症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| メニエール病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 3 | 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 加齢黄斑変性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| マイボーム腺機能不全 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 21 (35.6) | 8 | 26 | 0 | 36 (18.9) | 35 | 19 | 0 | 19 (8.8) | 11 | 9 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 2 (3.4) | 1 | 1 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 異常便 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 口唇炎 | 2 (3.4) | 1 | 1 | 0 | 3 (1.6) | 2 | 1 | 0 | 4 (1.9) | 3 | 1 | 0 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 下痢 | 3 (5.1) | 3 | 1 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 1 | 1 | 0 |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（2/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 歯肉出血 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉肥厚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 7 (3.7) | 3 | 5 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉退縮 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.7) | 0 | 2 | 0 | 6 (3.2) | 4 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 6 (10.2) | 0 | 7 | 0 | 7 (3.7) | 9 | 2 | 0 | 2 (0.9) | 2 | 1 | 0 |
| 口内炎 | 7 (11.9) | 2 | 7 | 0 | 5 (2.6) | 2 | 3 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 地図状舌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.9) | 1 | 1 | 0 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 不正咬合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弛緩歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉紅斑 | 2 (3.4) | 1 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (30.5) | 5 | 29 | 0 | 24 (12.6) | 18 | 10 | 0 | 18 (8.4) | 15 | 3 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 1 | 2 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 適用部位壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嚢胞 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（3/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 5 (8.5) | 3 | 2 | 0 | 2 (1.1) | 1 | 1 | 0 | 2 (0.9) | 2 | 0 | 0 |
| 適用部位炎症 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 6 (3.2) | 3 | 3 | 0 | 3 (1.4) | 3 | 0 | 0 |
| 医療機器不具合 | 12 (20.3) | 1 | 22 | 0 | 5 (2.6) | 7 | 0 | 0 | 6 (2.8) | 5 | 1 | 0 |
| 適用部位びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 4 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (25.4) | 3 | 12 | 0 | 39 (20.5) | 19 | 27 | 1 | 20 (9.3) | 1 | 20 | 0 |
| 気管支炎 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 6 (10.2) | 2 | 4 | 0 | 15 (7.9) | 9 | 7 | 0 | 15 (7.0) | 1 | 14 | 0 |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 4 (6.8) | 0 | 4 | 0 | 6 (3.2) | 4 | 4 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 肺炎 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯髄炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (2.6) | 1 | 4 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（4/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部膿瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 歯瘻 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (5.1) | 0 | 5 | 0 | 12 (6.3) | 9 | 3 | 0 | 4 (1.9) | 3 | 1 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (1.7) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 凍瘡 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 関節脱臼 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置部位反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (2.6) | 5 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 術後創合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（5/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 眼挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 43 (72.9) | 92 | 0 | 0 | 119 (62.6) | 211 | 2 | 0 | 138 (64.2) | 268 | 7 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 6 (2.8) | 5 | 1 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 15 (25.4) | 15 | 0 | 0 | 44 (23.2) | 44 | 0 | 0 | 69 (32.1) | 69 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 5 (2.3) | 3 | 2 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 10 (16.9) | 10 | 0 | 0 | 18 (9.5) | 18 | 0 | 0 | 26 (12.1) | 25 | 1 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 5 (8.5) | 5 | 0 | 0 | 30 (15.8) | 30 | 0 | 0 | 35 (16.3) | 34 | 1 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (3.4) | 2 | 0 | 0 | 6 (3.2) | 6 | 0 | 0 | 9 (4.2) | 9 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール減少 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 3 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 3 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 7 (11.9) | 7 | 0 | 0 | 16 (8.4) | 15 | 1 | 0 | 22 (10.2) | 22 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 3 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 6 (2.8) | 6 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 3 (5.1) | 3 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 4 | 0 | 0 |
| 血中尿素減少 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸減少 | 2 (3.4) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 5 (8.5) | 5 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 3 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 13 (22.0) | 13 | 0 | 0 | 19 (10.0) | 19 | 0 | 0 | 24 (11.2) | 24 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (3.4) | 2 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 7 (3.3) | 6 | 1 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 3 (5.1) | 3 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（6/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 骨密度減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 2 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 好塩基球百分率増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 3 (5.1) | 3 | 0 | 0 | 7 (3.7) | 7 | 0 | 0 | 11 (5.1) | 11 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 2 (3.4) | 2 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 7 (3.3) | 7 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 2 (3.4) | 2 | 0 | 0 | 6 (3.2) | 6 | 0 | 0 | 7 (3.3) | 7 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 5 (8.5) | 5 | 0 | 0 | 11 (5.8) | 11 | 0 | 0 | 10 (4.7) | 10 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 3 (5.1) | 3 | 0 | 0 | 10 (5.3) | 10 | 0 | 0 | 5 (2.3) | 5 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 3 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 3 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 3 | 0 | 0 |
| B 型肝炎ウイルス検査陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 (1.7) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 9 (4.7) | 3 | 6 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 5 | 0 |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 0 | 3 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 滑液包炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弾発指 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 3 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（7/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 1 | 1 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 乳癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 消化管のカルチノイド腫瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 胃癌第 4 期 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 10 (5.3) | 6 | 4 | 0 | 4 (1.9) | 2 | 2 | 0 |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (2.6) | 4 | 1 | 0 | 3 (1.4) | 1 | 2 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 緊張性頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯ぎしり | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.7) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿閉 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 8 (4.2) | 5 | 5 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 息詰まり感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（8/16）

| 試験番号 | 1D-01 | | | | 1D-02 | | | | 1D-03 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験区分 | 探索的試験 | | | | 用量反応試験 | | | | 検証的試験 | | | |
| 安全性解析対象被験者数 | 59 | | | | 190 | | | | 215 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 53 (89.8) | 22 (37.3) | 31 (52.5) | 0 (0.0) | 151 (79.5) | 94 (49.5) | 55 (28.9) | 2 (1.1) | 156 (72.6) | 118 (54.9) | 38 (17.7) | 0 (0.0) |
| | 187 | 108 | 79 | 0 | 409 | 315 | 92 | 2 | 353 | 301 | 52 | 0 |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 1 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発声障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3.4) | 0 | 3 | 0 | 11 (5.8) | 4 | 9 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.1) | 1 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 紫斑 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性乾癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.6) | 1 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 色素沈着障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過剰肉芽組織 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| リンパ浮腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（9/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22<br>(88.0) | 20<br>(80.0) | 2<br>(8.0) | 0<br>(0.0) | 72<br>(64.9) | 67<br>(60.4) | 5<br>(4.5) | 0<br>(0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| メニエール病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 加齢黄斑変性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| マイボーム腺機能不全 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (4.0) | 2 | 0 | 0 | 6 (5.4) | 6 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 異常便 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（10/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22<br>(88.0) | 20<br>(80.0) | 2<br>(8.0) | 0<br>(0.0) | 72<br>(64.9) | 67<br>(60.4) | 5<br>(4.5) | 0<br>(0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉肥厚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉退縮 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 地図状舌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸ポリープ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 不正咬合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弛緩歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 6 (5.4) | 7 | 0 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嚢胞 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（11/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22 (88.0) | 20 (80.0) | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 72 (64.9) | 67 (60.4) | 5 (4.5) | 0 (0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位炎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 医療機器不具合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 適用部位びらん | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.0) | 0 | 1 | 0 | 4 (3.6) | 3 | 2 | 0 |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (4.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯髄炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（12/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22 (88.0) | 20 (80.0) | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 72 (64.9) | 67 (60.4) | 5 (4.5) | 0 (0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部膿瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯瘻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (8.0) | 3 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 凍瘡 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上顆炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 関節脱臼 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 裂傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置部位反応 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉損傷 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後出血 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 術後創合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（13/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22 (88.0) | 20 (80.0) | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 72 (64.9) | 67 (60.4) | 5 (4.5) | 0 (0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 眼挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 21 (84.0) | 44 | 0 | 0 | 66 (59.5) | 116 | 3 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 8 (32.0) | 8 | 0 | 0 | 20 (18.0) | 20 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 2 (8.0) | 2 | 0 | 0 | 9 (8.1) | 9 | 0 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 6 (24.0) | 6 | 0 | 0 | 13 (11.7) | 13 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.6) | 4 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 4 (16.0) | 4 | 0 | 0 | 7 (6.3) | 7 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 6 (5.4) | 6 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 血中尿酸減少 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 5 (20.0) | 5 | 0 | 0 | 14 (12.6) | 14 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (8.0) | 2 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.6) | 4 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 2 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（14/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22 (88.0) | 20 (80.0) | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 72 (64.9) | 67 (60.4) | 5 (4.5) | 0 (0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 白血球数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 骨密度減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 3 (12.0) | 3 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 好塩基球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 3 (12.0) | 3 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 7 (6.3) | 7 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (4.0) | 1 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| B 型肝炎ウイルス検査陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ウロビリノーゲン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弾発指 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（15/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22<br>(88.0) | 20<br>(80.0) | 2<br>(8.0) | 0<br>(0.0) | 72<br>(64.9) | 67<br>(60.4) | 5<br>(4.5) | 0<br>(0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 乳癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管のカルチノイド腫瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃癌第 4 期 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 緊張性頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯ぎしり | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 排尿困難 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿閉 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 喘息 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 息詰まり感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-16_2

## 表 2.7.4-30 KCB-1D 群の程度別の有害事象発現状況（16/16）

| 試験番号<br>試験区分 | 1D-04<br>臨床薬理試験 | | | | 1D-05<br>検証的試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象被験者数 | 25 | | | | 111 | | | |
| 有害事象名<br>SOC [1)]<br>PT [2)] | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | | 発現被験者数(%) | 程度(件数) | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計 [3)] | 22<br>(88.0) | 20<br>(80.0) | 2<br>(8.0) | 0<br>(0.0) | 72<br>(64.9) | 67<br>(60.4) | 5<br>(4.5) | 0<br>(0.0) |
| | 52 | 50 | 2 | 0 | 145 | 140 | 5 | 0 |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発声障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.0) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (4.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 紫斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性乾癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 色素沈着障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過剰肉芽組織 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ浮腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 PT がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-15_1,16_1 及び 5.3.5.3-2-(2)-表 5.3.5.3-16_2

### 2.7.4.2.1.2 死亡

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験で観察期間中に死亡の報告はなかった。

1D-02 試験で重篤な有害事象（胃癌第 4 期）を発現した 0.4%群の 1 名が最終的に胃癌のために死亡した（「2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象」の項参照）。

また、1D-02 試験事後調査期間中に血中カリウム上昇による突然死が 1 名（21 組 1 番 0.2%群）報告された。本事象の発現日は、全身の有害事象の観察期間終了後であったため、有害事象として扱わなかった。なお、治験責任医師は、治験薬投与 9 ヵ月後の発現であり、時間経過から本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.4-31 に示す。

重篤な有害事象は 1D-01 試験で 1 名、1D-02 試験で 5 名、1D-03 試験で 3 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-02 試験で胃癌を発現した 0.4%群の 1 名について、主治医は、胃癌は治験薬投与前から存在していたと診断した。治験責任医師は、治験薬投与 67 日後の発現であり、治験薬は胃癌発現部位に直接曝露されていないことから、治験薬との因果関係はないと判定した。被験者は抗癌剤治療のため、治験薬投与 86 日後に治験中止となった。治験中止時の有害事象の転帰は「未回復変化なし」であったが、その後、治験分担医師から、治験薬投与 330 日後に死亡したと報告された。

**表 2.7.4-31 重篤な有害事象一覧（1/2）**

| 試験番号 | 投与群/薬剤番号 [1] | 性別/年齢 [2] | PT | 有害事象発現日 [3] | 持続期間 [4] | 因果関係 | 程度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | 0.03%<br>06 組 2 番 | 女性<br>3[redacted] | 大腸ポリープ | 126 | 140 | なし | 中等度 | あり | 回復 |
| 1D-02 | プラセボ<br>80 組 4 番 | 女性<br>5[redacted] | 慢性好酸球性肺炎 | 70 | - | なし | 高度 | あり | 軽快 |
| 1D-02 | 0.2%<br>72 組 2 番 | 女性<br>6[redacted] | 肺炎 | 49 | 43 | なし | 高度 | あり | 回復 |
| 1D-02 | 0.4%<br>55 組 4 番 | 男性<br>6[redacted] | 消化管のカルチノイド腫瘍 | 96 | 8 | なし | 中等度 | あり | 回復 |
| 1D-02 | 0.4%<br>64 組 2 番 | 男性<br>5[redacted] | うつ病 | 201 | - | なし | 中等度 | あり | 軽快 |
| 1D-02 | 0.4%<br>75 組 4 番 | 男性<br>6[redacted] | 胃癌第 4 期 | 67 | 不明 | なし | 高度 | あり | 未回復<br>変化なし |

1) 1D-03 試験は被験者識別コード
2) 文書による同意取得時の年齢
3) 有害事象発現日：治験薬投与日を 0 日として起算した投与後の日数
4) 持続期間：有害事象発現日を 0 日として起算した有害事象消失日までの日数
-：消失していない
Source：1D-01 試験は 2.7.6.3_2.4.2 から、1D-02 試験は 2.7.6.4_2.4.2 から、1D-03 試験は 2.7.6.5_2.4.2 から引用

表 2.7.4-31 重篤な有害事象一覧（2/2）

| 試験番号 | 投与群/薬剤番号 [1)] | 性別/年齢 [2)] | PT | 有害事象発現日 [3)] | 持続期間 [4)] | 因果関係 | 程度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-03 | 0.3%<br>09-29 | 女性<br>6[redacted] | 乳癌 | 91 | - | なし | 中等度 | あり | 未回復<br>変化<br>なし |
| 1D-03 | プラセボ<br>18-06 | 女性<br>5[redacted] | 出血性<br>腸憩室炎 | 12 | 11 | なし | 中等度 | あり | 回復 |
| 1D-03 | プラセボ<br>20-01 | 男性<br>3[redacted] | 副鼻腔炎 | 91 | 60 | なし | 中等度 | あり | 回復 |

1) 1D-03 試験は被験者識別コード
2) 文書による同意取得時の年齢
3) 有害事象発現日：治験薬投与日を 0 日として起算した投与後の日数
4) 持続期間：有害事象発現日を 0 日として起算した有害事象消失日までの日数
-：消失していない
Source：1D-01 試験は 2.7.6.3_2.4.2 から、1D-02 試験は 2.7.6.4_2.4.2 から、1D-03 試験は 2.7.6.5_2.4.2 から引用

### 2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

1. 程度が高度の有害事象

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。

2. 悪性腫瘍又は良性腫瘍

その他の重篤な有害事象以外で、1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験で認められた悪性腫瘍又は良性腫瘍は、1D-01 試験での子宮頚部上皮異形成、大腸ポリープ、1D-03 試験での前立腺癌の計 3 事象であった。

上記の有害事象はいずれも治験薬との因果関係はないと判定された（表 2.7.4-32）。

表 2.7.4-32 悪性腫瘍又は良性腫瘍一覧

| 試験番号 | 投与群/薬剤番号 [1)] | 性別/年齢 [2)] | PT | 有害事象発現日 [3)] | 持続期間 [4)] | 因果関係 | 程度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-01 | 0.03%<br>06 組 2 番 | 女性<br>3[redacted] 歳 | 子宮頚部上皮異形成 | 117 | - | なし | 中等度 | あり | 未回復<br>変化なし |
| 1D-01 | 0.3%<br>13 組 3 番 | 女性<br>4[redacted] 歳 | 大腸ポリープ | 不明 | - | なし | 中等度 | あり | 回復 |
| 1D-03 | 0.3%<br>21-16 | 男性<br>6[redacted] 歳 | 前立腺癌 | 110 | - | なし | 中等度 | あり | 未回復<br>変化なし |

1) 1D-03 試験は被験者識別コード
2) 文書による同意取得時の年齢
3) 有害事象発現日：治験薬投与日を 0 日として起算した発現日までの日数
4) 持続期間：有害事象発現日を 0 日として起算した有害事象消失日までの日数
-：転帰が「未回復変化なし」又は有害事象発現日が不明のため算出不能
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-17 及び 1D-01 試験は 2.7.6.3_2.4.2 から、1D-03 試験は 2.7.6.5_2.4.2 から引用

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

1. 口腔内の有害事象及び副作用

併合データのプラセボ群及び 0.3%群で、口腔内に発現した有害事象を表 2.7.4-33 に、副作用を表 2.7.4-34 に示す。

0.3%群で口腔内に発現した有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。口腔内に発現した有害事象のうち 0.3%群で発現割合が 2%以上のものは、医療機器不具合 3.0%（13/429 名）及び口内炎 2.1%（9/429 名）であった。0.3%群で口腔内に発現した副作用は、適用部位紅斑、適用部位腫脹及び処置部位反応（医師記載名：歯肉上皮の白色化）が各 0.2%（1/429 名）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。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。

表 2.7.4-33 口腔内に発現した有害事象（1/2）

| 有害事象名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 47 (24.6) | 24 (12.6) | 23 (12.0) | 0 (0.0) | 77 (17.9) | 47 (11.0) | 30 (7.0) | 0 (0.0) |
| | 73 | 35 | 38 | 0 | 103 | 63 | 40 | 0 |
| 胃腸障害 | 29 (15.2) | 19 | 16 | 0 | 36 (8.4) | 25 | 21 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (1.2) | 4 | 1 | 0 |
| 齲歯 | 7 (3.7) | 4 | 3 | 0 | 3 (0.7) | 3 | 0 | 0 |
| 歯組織の壊死 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 4 (2.1) | 1 | 4 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 3 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 舌炎 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 6 (3.1) | 4 | 3 | 0 | 6 (1.4) | 7 | 3 | 0 |
| 口内炎 | 6 (3.1) | 3 | 3 | 0 | 9 (2.1) | 3 | 8 | 0 |
| 舌腫脹 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 地図状舌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 4 (2.1) | 3 | 1 | 0 | 3 (0.7) | 1 | 2 | 0 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |
| 不正咬合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す

1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す

2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す

3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-18_1,19_1 及び表 5.3.5.3-18_2

## 表 2.7.4-33 口腔内に発現した有害事象（2/2）

| 有害事象名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 47 (24.6) | 24 (12.6) | 23 (12.0) | 0 (0.0) | 77 (17.9) | 47 (11.0) | 30 (7.0) | 0 (0.0) |
| | 73 | 35 | 38 | 0 | 103 | 63 | 40 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17 (8.9) | 11 | 13 | 0 | 29 (6.8) | 26 | 8 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 適用部位壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 適用部位炎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 6 (1.4) | 5 | 1 | 0 |
| 医療機器不具合 | 11 (5.8) | 7 | 10 | 0 | 13 (3.0) | 12 | 3 | 0 |
| 適用部位びらん | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 5 (1.2) | 5 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (3.7) | 1 | 8 | 0 | 9 (2.1) | 2 | 8 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 | 0 |
| 歯髄炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (0.5) | 0 | 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 歯瘻 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 2 (1.0) | 0 | 2 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (2.6) | 4 | 1 | 0 | 10 (2.3) | 9 | 2 | 0 |
| 処置部位反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 口腔内損傷 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉損傷 | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 3 (0.7) | 3 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 処置後出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す

1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す

2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す

3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-18_1,19_1 及び表 5.3.5.3-18_2

表 2.7.4-34 口腔内に発現した副作用

| 副作用名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.0) | 1 | 2 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 処置部位反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-18_1,19_1 及び表 5.3.5.3-19_2

2. 治験薬投与歯・隣接歯の有害事象及び副作用

併合データのプラセボ群及び 0.3%群で、治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象を表 2.7.4-35 に、副作用を表 2.7.4-36 に示す。治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象のうち 0.3%群で発現割合が 2%以上のものは、医療機器不具合 2.3%（10/429 名）のみであった。

0.3%群で治験薬投与歯・隣接歯に発現した副作用は、適用部位紅斑、適用部位腫脹及び処置部位反応（医師記載名：歯肉上皮の白色化）が各 0.2%（1/429 名）であった。適用部位紅斑及び適用部位腫脹は洗浄のみで、発現後約 2 週で回復した。処置部位反応は処置を要することなく、発現後約 1 週で回復した。

## 表 2.7.4-35 治験薬投与歯・隣接歯に発現した有害事象

| 有害事象名 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n = 191 | | | | n = 429 | | | |
| SOC[1)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| PT[2)] | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 22 (11.5) | 14 (7.3) | 8 (4.2) | 0 (0.0) | 48 (11.2) | 34 (7.9) | 14 (3.3) | 0 (0.0) |
| | 29 | 17 | 12 | 0 | 58 | 41 | 17 | 0 |
| 胃腸障害 | 11 (5.8) | 8 | 4 | 0 | 13 (3.0) | 8 | 5 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 3 (0.7) | 3 | 0 | 0 |
| 歯組織の壊死 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 口内炎 | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 歯痛 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 3 (0.7) | 1 | 2 | 0 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (5.8) | 9 | 5 | 0 | 26 (6.1) | 25 | 6 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 適用部位壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 適用部位炎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 6 (1.4) | 5 | 1 | 0 |
| 医療機器不具合 | 5 (2.6) | 5 | 2 | 0 | 10 (2.3) | 11 | 1 | 0 |
| 適用部位びらん | 2 (1.0) | 2 | 0 | 0 | 5 (1.2) | 5 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1.0) | 0 | 2 | 0 | 4 (0.9) | 1 | 3 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 0 | 2 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯瘻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 8 (1.9) | 7 | 2 | 0 |
| 処置部位反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 歯肉損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 処置後出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 1 | 1 | 0 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す

1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す

2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す

3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-20_1,21_1 及び表 5.3.5.3-20_2

表 2.7.4-36 治験薬投与歯・隣接歯に発現した副作用

| 副作用名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 2 (1.0) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.0) | 1 | 2 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 2 (1.0) | 1 | 1 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 処置部位反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-20_1,21_1 及び表 5.3.5.3-21_2

3. 腎機能関連臨床検査項目の有害事象及び副作用

併合データのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、腎機能関連臨床検査項目の有害事象を分析した。程度別の有害事象発現状況を表 2.7.4-37 に、副作用発現状況を表 2.7.4-38 に示す。

尿中アルブミン陽性の有害事象発現割合はプラセボ群 20.9%（40/191 名）、0.3%群 28.2%（121/429 名）であり、プラセボ群に比べて 0.3%群で高かったが、0.3%群の有害事象の程度はいずれも軽度であった。また、副作用発現割合は両群で同程度であった。

β2-MG 増加の有害事象発現割合はプラセボ群 10.5%（20/191 名）、0.3%群 10.5%（45/429 名）、NAG 増加はプラセボ群 12.6%（24/191 名）、0.3%群 14.5%（62/429 名）であり、いずれも両群で同程度であった。また、0.3%群の有害事象の程度は、β2-MG 増加及び NAG 増加の各 1 件が中等度であった以外はいずれも軽度であった。副作用発現割合は、β2-MG 増加及び NAG 増加ともに両群で同程度であった。

血液生化学的検査で腎機能に関連する臨床検査項目での有害事象発現割合は、いずれも 2%未満であった。また、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。

## 表 2.7.4-37 腎機能関連臨床検査項目の程度別の有害事象発現状況

| 有害事象名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 72 (37.7) | 70 (36.6) | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 184 (42.9) | 183 (42.7) | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| | 91 | 89 | 2 | 0 | 243 | 241 | 2 | 0 |
| 臨床検査 | 72 (37.7) | 89 | 2 | 0 | 184 (42.9) | 241 | 2 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 40 (20.9) | 39 | 1 | 0 | 121 (28.2) | 121 | 0 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 20 (10.5) | 20 | 0 | 0 | 45 (10.5) | 44 | 1 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 24 (12.6) | 24 | 0 | 0 | 62 (14.5) | 61 | 1 | 0 |
| 血中クレアチニン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (1.4) | 6 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.5) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 3 (1.6) | 3 | 0 | 0 | 5 (1.2) | 5 | 0 | 0 |
| 血中尿素減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 3 (1.6) | 2 | 1 | 0 | 2 (0.5) | 2 | 0 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-22_1,23_1 及び表 5.3.5.3-22_2

## 表 2.7.4-38 腎機能関連臨床検査項目の程度別の副作用発現状況

| 副作用名 | プラセボ n = 191 | | | | KCB-1D 0.3% n = 429 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC[1)] PT[2)] | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | | 発現被験者数（%） | 程度（件数） | | |
| | | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 合計[3)] | 20 (10.5) | 20 (10.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 47 (11.0) | 46 (10.7) | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| | 23 | 23 | 0 | 0 | 60 | 58 | 2 | 0 |
| 臨床検査 | 20 (10.5) | 23 | 0 | 0 | 47 (11.0) | 58 | 2 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 10 (5.2) | 10 | 0 | 0 | 27 (6.3) | 27 | 0 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 4 (2.1) | 4 | 0 | 0 | 17 (4.0) | 16 | 1 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 9 (4.7) | 9 | 0 | 0 | 16 (3.7) | 15 | 1 | 0 |

（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、程度別発現件数は、PT ごとの発現件の合計を示す
2) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で 1 名として扱う）、下段：発現件数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-22_1,23_1 及び表 5.3.5.3-23_2

4. 有害事象「尿中アルブミン陽性」

プラセボ群に比べ 0.3%群で有害事象発現割合が高かった尿中アルブミン陽性について、更に検討した。

有害事象「尿中アルブミン陽性」は、尿中アルブミン値が「投与前検査で 10.0 mg/g・CRE 未満かつ投与後検査で前値の 120%以上の高値」「投与前検査で 10.0 mg/g・CRE 以上かつ投与後検査で前値の 200%以上の高値」の場合と定義した。しかしながら、近年発行された慢性腎臓病及び糖尿病性腎症に係わるガイドラインでは、30.0 mg/g・CRE～299 mg/g・CRE を微量アルブミン尿、30.0 mg/g・CRE 未満を正常と定義している [1)、2)]。そこで、有害事象「尿中アルブミン陽性」を発現した被験者のうち、発現時の尿中アルブミン値が 30.0 mg/g・CRE 以上の被験者の発現割合を表 2.7.4-39 に示す。

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、プラセボ群 6.3%（12/191 名）に対して 0.3%群 6.1%（26/429 名）と同程度であった。

**表 2.7.4-39 尿中アルブミン値 30.0 mg/g・CRE 以上の有害事象発現状況**

| 投与群 | 発現被験者数 | 有害事象発現割合 |
|---|---|---|
| プラセボ | 12 | 6.3% (12/191) |
| 0.3% | 26 | 6.1% (26/429) |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-25

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象について、CTD 中の記載箇所を表 2.7.4-40 に示す。

**表 2.7.4-40 死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述**

| 試験番号 | 投与群/薬剤番号 [1)] | 有害事象名（PT ver.17.1） | CTD5 部 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 資料番号 | 章番号 |
| 1D-01 | 0.03% / 06 組 2 番 | 大腸ポリープ | 5.3.5.1-1 | 12.3.2 |
| | | 子宮頚部上皮異形成 | 5.3.5.1-1 | 12.3.2 |
| 1D-01 | 0.3% / 13 組 3 番 | 大腸ポリープ | 5.3.5.1-1 | 12.3.2 |
| 1D-02 | プラセボ / 80 組 4 番 | 慢性好酸球性肺炎 | 5.3.5.1-2 | 14.3.3 |
| 1D-02 | 0.2% / 72 組 2 番 | 肺炎 | 5.3.5.1-2 | 14.3.3 |
| 1D-02 | 0.4% / 55 組 4 番 | 消化管のカルチノイド腫瘍 | 5.3.5.1-2 | 14.3.3 |
| 1D-02 | 0.4% / 64 組 2 番 | うつ病 | 5.3.5.1-2 | 14.3.3 |
| 1D-02 | 0.4% / 75 組 4 番 | 胃癌第 4 期 | 5.3.5.1-2 | 14.3.3 |
| 1D-03 | プラセボ / 18-06 | 出血性腸憩室炎 | 5.3.5.1-3 | 12.3.2 |
| 1D-03 | プラセボ / 20-01 | 副鼻腔炎 | 5.3.5.1-3 | 12.3.2 |
| 1D-03 | 0.3% / 09-29 | 乳癌 | 5.3.5.1-3 | 12.3.2 |
| 1D-03 | 0.3% / 21-16 | 前立腺癌 | 5.3.5.1-3 | 12.3.2 |

1) 1D-03 試験は被験者識別コード

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

1. 臨床検査値の評価

併合データのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、投与前値及び投与後値（投与 1、2 及び 4 週後）を比較した。また、投与前値から投与後値（投与 1、2 及び 4 週後）への推移を比較した。

・臨床検査値の基本統計量：表 2.7.4.7-4（付録）
・臨床検査値の正異判定集計：表 2.7.4.7-5（付録）
・臨床検査値の定性値集計：表 2.7.4.7-6（付録）
・臨床検査値のグレード分類シフトテーブル：表 2.7.4.7-7（付録）
・臨床検査値の正異判定シフトテーブル：表 2.7.4.7-8（付録）
・臨床検査値の定性値シフトテーブル：表 2.7.4.7-9（付録）
・臨床検査値の散布図：図 2.7.4.7-1（付録）

いずれも、特記すべき変動及び傾向はみられなかった。

2. 腎機能尿検査値の分析

併合データでのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、腎機能尿検査値の有害事象が発現した被験者の検査値を分析した。

(1) 尿中アルブミン値の分析

有害事象「尿中アルブミン陽性」を発現した被験者の有害事象発現時の尿中アルブミン値の基本統計量を表 2.7.4-41 に示す。有害事象発現時の尿中アルブミン値は、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。

更に、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）か高値かで分類した基本統計量及び変化率を表 2.7.4-42 に示す。投与前の尿中アルブミンが基準値内の集団でも、高値の集団でも、有害事象発現時の尿中アルブミンの平均値及び中央値はプラセボ群と比較して 0.3%群で低値であった。また、中央値の変化率及び平均値の変化率も 0.3%群で低値であった。

**表 2.7.4-41 有害事象発現時の尿中アルブミン値の基本統計量**

| 投与群 | 基本統計量 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 最大値 | 75%点 | 中央値 | 25%点 | 最小値 |
| プラセボ | 40 | 61.29 | 119.574 | 607.0 | 34.70 | 18.75 | 13.00 | 10.2 |
| 0.3% | 121 | 29.09 | 59.984 | 633.0 | 26.20 | 15.20 | 11.50 | 10.1 |

単位：mg/g・CRE
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-24

表 2.7.4-42 投与前値別の尿中アルブミン値の基本統計量及び変化率

| | | プラセボ | | | 0.3% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) |
| <= 10.0 mg/g・CRE | 被験者数 | 29 | 29 | - | 95 | 95 | - |
| | 平均値 | 6.87 | 28.46 | 433.29 | 7.01 | 15.89 | 256.98 |
| | 標準偏差 | 1.589 | 59.971 | 851.511 | 1.924 | 10.060 | 266.058 |
| | 最大値 | 9.9 | 337.0 | 4746.5 | 10.0 | 95.4 | 2578.4 |
| | 75%点 | 8.00 | 19.70 | 314.75 | 8.60 | 17.20 | 292.86 |
| | 中央値 | 6.80 | 15.20 | 234.52 | 7.10 | 13.10 | 194.20 |
| | 25%点 | 6.00 | 12.50 | 163.24 | 5.60 | 11.20 | 147.31 |
| | 最小値 | 4.0 | 10.2 | 127.4 | 2.8 | 10.1 | 120.0 |
| 10.0 mg/g・CRE< | 被験者数 | 11 | 11 | - | 26 | 26 | - |
| | 平均値 | 17.58 | 147.85 | 1006.49 | 28.73 | 77.30 | 280.90 |
| | 標準偏差 | 10.123 | 185.270 | 1718.307 | 42.978 | 117.523 | 76.646 |
| | 最大値 | 45.0 | 607.0 | 6009.9 | 228.0 | 633.0 | 513.3 |
| | 75%点 | 21.50 | 220.00 | 1349.69 | 21.40 | 71.30 | 309.60 |
| | 中央値 | 14.20 | 51.10 | 288.89 | 16.00 | 45.05 | 254.99 |
| | 25%点 | 11.40 | 32.80 | 225.24 | 11.90 | 33.70 | 224.76 |
| | 最小値 | 10.1 | 23.2 | 210.5 | 10.1 | 22.1 | 206.2 |

単位：mg/g・CRE
1) 変化率（%）=有害事象発現時の値/投与前の値× 100
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-26

(2) NAG 値の分析

有害事象「NAG 増加」を発現した被験者の投与前値及び有害事象発現時の NAG 値の基本統計量及び変化率を表 2.7.4-43 に示す。有害事象発現時の NAG 値は、平均値及び中央値ともに両群で大きな違いはなかった。また、平均値の変化率及び中央値の変化率も両群で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-43 NAG 値の基本統計量及び変化率

| | プラセボ | | | 0.3% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) |
| 被験者数 | 24 | 24 | - | 62 | 62 | - |
| 平均値 | 3.45 | 9.63 | 390.58 | 4.01 | 11.37 | 385.00 |
| 標準偏差 | 2.020 | 3.195 | 283.052 | 1.872 | 8.617 | 417.141 |
| 最大値 | 8.7 | 16.9 | 1190.0 | 8.2 | 65.3 | 2528.6 |
| 75%点 | 4.55 | 11.45 | 458.84 | 5.60 | 11.10 | 373.08 |
| 中央値 | 3.30 | 7.95 | 285.04 | 3.70 | 9.05 | 269.06 |
| 25%点 | 1.95 | 7.35 | 198.02 | 2.60 | 8.00 | 184.48 |
| 最小値 | 0.7 | 7.1 | 151.1 | 0.7 | 7.1 | 125.4 |

単位：U/L
1) 変化率（%）=有害事象発現時の値/投与前の値× 100
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-27

(3) β2-MG 値の分析

有害事象「β2-MG 増加」を発現した被験者の投与前値及び有害事象発現時の β2-MG 値の基本統計量及び変化率を表 2.7.4-44 に示す。有害事象発現時の β2-MG の平均値は 0.3%群で高値であったが、平均値の変化率は両群で大きな違いはなかった。中央値は、有害事象発現時の値も変化率も両群で大きな違いはなかった。

**表 2.7.4-44 β2-MG 値の基本統計量及び変化率**

| | プラセボ | | | 0.3% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) | 投与前 | 発現時 | 変化率 1) |
| 被験者数 | 20 | 20 | - | 45 | 45 | - |
| 平均値 | 130.6 | 465.9 | 472.1 | 180.7 | 734.6 | 497.2 |
| 標準偏差 | 80.66 | 476.28 | 533.60 | 254.45 | 1553.73 | 940.76 |
| 最大値 | 345 | 2370 | 2495 | 1700 | 9760 | 5642 |
| 75%点 | 171.5 | 437.0 | 405.1 | 177.0 | 421.0 | 343.8 |
| 中央値 | 107.5 | 299.5 | 282.1 | 124.0 | 318.0 | 258.3 |
| 25%点 | 88.0 | 256.5 | 243.5 | 99.0 | 262.0 | 189.7 |
| 最小値 | 28 | 235 | 136 | 61 | 241 | 120 |

単位：μg/L
1) 変化率（%）=有害事象発現時の値/投与前の値× 100
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-28

### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1. 血清中抗 KCB-1 抗体：資料番号：5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.3.2-1 及び 5.3.5.1-4

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験で、治験薬を投与した全被験者を対象に血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、0.03%から 0.4%の濃度範囲では抗 KCB-1 抗体産生はみられなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

併合データのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、有害事象及び副作用の発現割合から安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因を検討した。また、口腔内の有害事象及び副作用の発現割合からその要因を探索した。

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

併合データでのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、安全性に及ぼす内因性要因を検討した。有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-45 に示す。

性別では、有害事象発現割合は、両群ともに男性の方が高く、副作用発現割合も同様の傾向であった。高齢者・非高齢者区分では、両群ともに、有害事象発現割合は高齢者・非高齢者別で違いはみられなかったが、副作用発現割合はプラセボ群で、高齢者と比較して非高齢者の方が高かった。BMI 区分では、有害事象発現割合は、両群ともに BMI 25.0 $kg/m^2$ 以上の被験者で高かった。合併症の有無では、有害事象発現割合はプラセボ群で合併症を有する被験者の方が高かったが、0.3%群では有害事象及び副作用の発現割合ともに大きな違いはなかった。

更に、口腔内の安全性に及ぼす内因性要因も探索した。口腔内の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-46 に示す。

被験者数が少ない項目を除いて、両群ともに各区分で大きな違いはなかった。

## 表 2.7.4-45 全身の有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討

| 項目 | | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3% | プラセボ | 0.3% |
| 性別 | 男性 | 86.1%<br>(62/72) | 81.4%<br>(140/172) | 16.7%<br>(12/72) | 15.1%<br>(26/172) |
| | 女性 | 75.6%<br>(90/119) | 67.3%<br>(173/257) | 13.4%<br>(16/119) | 10.9%<br>(28/257) |
| 年齢区分 | 20 歳 <= < 30 歳 | 60.0%<br>(3/5) | 63.6%<br>(7/11) | 60.0%<br>(3/5) | 0.0%<br>(0/11) |
| | 30 歳 <= < 40 歳 | 83.3%<br>(20/24) | 78.3%<br>(36/46) | 8.3%<br>(2/24) | 10.9%<br>(5/46) |
| | 40 歳 <= < 50 歳 | 78.3%<br>(36/46) | 73.5%<br>(61/83) | 21.7%<br>(10/46) | 13.3%<br>(11/83) |
| | 50 歳 <= < 60 歳 | 77.8%<br>(49/63) | 75.7%<br>(103/136) | 12.7%<br>(8/63) | 14.7%<br>(20/136) |
| | 60 歳 <= < 65 歳 | 84.0%<br>(21/25) | 62.7%<br>(42/67) | 16.0%<br>(4/25) | 14.9%<br>(10/67) |
| | 65 歳 <= | 82.1%<br>(23/28) | 74.4%<br>(64/86) | 3.6%<br>(1/28) | 9.3%<br>(8/86) |
| 高齢者・<br>非高齢者区分 | < 65 歳 | 79.1%<br>(129/163) | 72.6%<br>(249/343) | 16.6%<br>(27/163) | 13.4%<br>(46/343) |
| | 65 歳 <= | 82.1%<br>(23/28) | 74.4%<br>(64/86) | 3.6%<br>(1/28) | 9.3%<br>(8/86) |
| 後期高齢者・<br>非後期高齢者<br>区分 | < 75 歳 | 79.1%<br>(148/187) | 72.9%<br>(307/421) | 14.4%<br>(27/187) | 12.6%<br>(53/421) |
| | 75 歳 <= | 100.0%<br>(4/4) | 75.0%<br>(6/8) | 25.0%<br>(1/4) | 12.5%<br>(1/8) |
| BMI 区分<br>（$kg/m^2$） | < 18.5 | 70.6%<br>(12/17) | 66.7%<br>(22/33) | 11.8%<br>(2/17) | 3.0%<br>(1/33) |
| | 18.5 <= < 25.0 | 77.4%<br>(106/137) | 70.9%<br>(219/309) | 16.1%<br>(22/137) | 12.6%<br>(39/309) |
| | 25.0 <= | 91.9%<br>(34/37) | 82.8%<br>(72/87) | 10.8%<br>(4/37) | 16.1%<br>(14/87) |
| 合併症の有無 | なし | 74.5%<br>(82/110) | 71.4%<br>(137/192) | 19.1%<br>(21/110) | 14.1%<br>(27/192) |
| | あり | 86.4%<br>(70/81) | 74.3%<br>(176/237) | 8.6%<br>(7/81) | 11.4%<br>(27/237) |

有害事象発現割合（%）
括弧内は、有害事象発現被験者数/安全性解析対象被験者数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-29 及び表 5.3.5.3-30

表 2.7.4-46 口腔内の有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討

| 項目 | | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3% | プラセボ | 0.3% |
| 性別 | 男性 | 22.2%<br>(16/72) | 18.0%<br>(31/172) | 0.0%<br>(0/72) | 0.6%<br>(1/172) |
| | 女性 | 26.1%<br>(31/119) | 17.9%<br>(46/257) | 1.7%<br>(2/119) | 0.4%<br>(1/257) |
| 年齢区分 | 20 歳 <= < 30 歳 | 20.0%<br>(1/5) | 27.3%<br>(3/11) | 0.0%<br>(0/5) | 0.0%<br>(0/11) |
| | 30 歳 <= < 40 歳 | 20.8%<br>(5/24) | 21.7%<br>(10/46) | 4.2%<br>(1/24) | 0.0%<br>(0/46) |
| | 40 歳 <= < 50 歳 | 19.6%<br>(9/46) | 13.3%<br>(11/83) | 2.2%<br>(1/46) | 1.2%<br>(1/83) |
| | 50 歳 <= < 60 歳 | 28.6%<br>(18/63) | 16.9%<br>(23/136) | 0.0%<br>(0/63) | 0.0%<br>(0/136) |
| | 60 歳 <= < 65 歳 | 24.0%<br>(6/25) | 13.4%<br>(9/67) | 0.0%<br>(0/25) | 0.0%<br>(0/67) |
| | 65 歳 <= | 28.6%<br>(8/28) | 24.4%<br>(21/86) | 0.0%<br>(0/28) | 1.2%<br>(1/86) |
| 高齢者・<br>非高齢者区分 | < 65 歳 | 23.9%<br>(39/163) | 16.3%<br>(56/343) | 1.2%<br>(2/163) | 0.3%<br>(1/343) |
| | 65 歳 <= | 28.6%<br>(8/28) | 24.4%<br>(21/86) | 0.0%<br>(0/28) | 1.2%<br>(1/86) |
| 後期高齢者・非<br>後期高齢者区分 | < 75 歳 | 24.6%<br>(46/187) | 17.6%<br>(74/421) | 1.1%<br>(2/187) | 0.5%<br>(2/421) |
| | 75 歳 <= | 25.0%<br>(1/4) | 37.5%<br>(3/8) | 0.0%<br>(0/4) | 0.0%<br>(0/8) |
| BMI 区分<br>（$kg/m^2$） | < 18.5 | 5.9%<br>(1/17) | 15.2%<br>(5/33) | 0.0%<br>(0/17) | 0.0%<br>(0/33) |
| | 18.5 <= < 25.0 | 27.7%<br>(38/137) | 17.5%<br>(54/309) | 1.5%<br>(2/137) | 0.3%<br>(1/309) |
| | 25.0 <= | 21.6%<br>(8/37) | 20.7%<br>(18/87) | 0.0%<br>(0/37) | 1.1%<br>(1/87) |
| 合併症の有無 | なし | 28.2%<br>(31/110) | 18.8%<br>(36/192) | 1.8%<br>(2/110) | 0.0%<br>(0/192) |
| | あり | 19.8%<br>(16/81) | 17.3%<br>(41/237) | 0.0%<br>(0/81) | 0.8%<br>(2/237) |

有害事象発現割合（%）
括弧内は、有害事象発現被験者数/安全性解析対象被験者数
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-31 及び表 5.3.5.3-32

### 2.7.4.5.2 外因性要因

併合データでのプラセボ群及び 0.3%群を対象に、安全性に及ぼす外因性要因を検討した。有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-47 に示す。

更に、口腔内の安全性に及ぼす外因性要因も探索した。口腔内の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-48 に示す。

被験者数が少ない項目を除いて、有害事象の発現割合が大きく異なる項目はなかった。また、両群の有害事象及び副作用の発現割合に違いはなかった。

**表 2.7.4-47 全身の有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討**

| 項目 | | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3%[1)] | プラセボ | 0.3%[1)] |
| 喫煙習慣の有無 | なし | 77.8%<br>(123/158) | 70.3%<br>(225/320)* | 12.7%<br>(20/158) | 12.5%<br>(40/320)* |
| | あり | 87.9%<br>(29/33) | 78.6%<br>(66/84)* | 24.2%<br>(8/33) | 14.3%<br>(12/84)* |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 77.6%<br>(121/156) | 70.2%<br>(226/322)* | 15.4%<br>(24/156) | 12.4%<br>(40/322)* |
| | 失活 | 91.2%<br>(31/34) | 79.7%<br>(63/79)* | 11.8%<br>(4/34) | 15.2%<br>(12/79)* |
| | 不明 | 0.0%<br>(0/1) | 66.7%<br>(2/3)* | 0.0%<br>(0/1) | 0.0%<br>(0/3)* |
| 手術時の骨欠損の深さの区分 | < 4 mm | 77.8%<br>(28/36) | 77.2%<br>(44/57)* | 11.1%<br>(4/36) | 17.5%<br>(10/57)* |
| | 4 mm <= < 5 mm | 73.9%<br>(34/46) | 64.1%<br>(66/103)* | 13.0%<br>(6/46) | 8.7%<br>(9/103)* |
| | 5 mm <= < 6 mm | 85.4%<br>(41/48) | 76.2%<br>(77/101)* | 22.9%<br>(11/48) | 13.9%<br>(14/101)* |
| | 6 mm <= < 7 mm | 72.7%<br>(16/22) | 74.0%<br>(54/73)* | 9.1%<br>(2/22) | 17.8%<br>(13/73)* |
| | 7 mm <= | 84.6%<br>(33/39) | 71.4%<br>(50/70)* | 12.8%<br>(5/39) | 8.6%<br>(6/70)* |
| 治験薬投与歯数（歯） | 1 | 79.6%<br>(152/191) | 73.5%<br>(272/370) | 14.7%<br>(28/191) | 14.3%<br>(53/370) |
| | 2 | | 61.9%<br>(13/21) | | 0.0%<br>(0/21) |
| | 3 | | 70.6%<br>(12/17) | | 5.9%<br>(1/17) |
| | 4 | | 77.8%<br>(7/9) | | 0.0%<br>(0/9) |
| | 5 | | 70.0%<br>(7/10) | | 0.0%<br>(0/10) |
| | 6 | | 100.0%<br>(1/1) | | 0.0%<br>(0/1) |
| | 7 <= | | 100.0%<br>(1/1) | | 0.0%<br>(0/1) |

有害事象発現割合（%）
括弧内は、有害事象発現被験者数/安全性解析対象被験者数
斜線：プラセボ対照の 1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1)「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の 0.3%群を集計
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-29 及び表 5.3.5.3-30

## 表 2.7.4-48 口腔内の有害事象及び副作用に対する外因性要因の検討

| 項目 | | 有害事象 | | 副作用 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3%[1)] | プラセボ | 0.3%[1)] |
| 喫煙習慣の有無 | なし | 24.1%<br>(38/158) | 20.0%<br>(64/320)* | 1.3%<br>(2/158) | 0.3%<br>(1/320)* |
| | あり | 27.3%<br>(9/33) | 11.9%<br>(10/84)* | 0.0%<br>(0/33) | 1.2%<br>(1/84)* |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 24.4%<br>(38/156) | 17.7%<br>(57/322)* | 0.6%<br>(1/156) | 0.6%<br>(2/322)* |
| | 失活 | 26.5%<br>(9/34) | 21.5%<br>(17/79)* | 2.9%<br>(1/34) | 0.0%<br>(0/79)* |
| | 不明 | 0.0%<br>(0/1) | 0.0%<br>(0/3)* | 0.0%<br>(0/1) | 0.0%<br>(0/3)* |
| 手術時の骨欠損の深さの区分 | < 4 mm | 36.1%<br>(13/36) | 17.5%<br>(10/57)* | 0.0%<br>(0/36) | 0.0%<br>(0/57)* |
| | 4 mm <= < 5 mm | 23.9%<br>(11/46) | 15.5%<br>(16/103)* | 0.0%<br>(0/46) | 0.0%<br>(0/103)* |
| | 5 mm <= < 6 mm | 22.9%<br>(11/48) | 17.8%<br>(18/101)* | 4.2%<br>(2/48) | 0.0%<br>(0/101)* |
| | 6 mm <= < 7mm | 13.6%<br>(3/22) | 19.2%<br>(14/73)* | 0.0%<br>(0/22) | 2.7%<br>(2/73)* |
| | 7 mm <= | 23.1%<br>(9/39) | 22.9%<br>(16/70)* | 0.0%<br>(0/39) | 0.0%<br>(0/70)* |
| 治験薬投与歯数（歯） | 1 | 24.6%<br>(47/191) | 18.9%<br>(70/370) | 1.0%<br>(2/191) | 0.5%<br>(2/370) |
| | 2 | | 14.3%<br>(3/21) | | 0.0%<br>(0/21) |
| | 3 | | 5.9%<br>(1/17) | | 0.0%<br>(0/17) |
| | 4 | | 22.2%<br>(2/9) | | 0.0%<br>(0/9) |
| | 5 | | 10.0%<br>(1/10) | | 0.0%<br>(0/10) |
| | 6 | | 0.0%<br>(0/1) | | 0.0%<br>(0/1) |
| | 7 <= | | 0.0%<br>(0/1) | | 0.0%<br>(0/1) |

有害事象発現割合（%）
括弧内は、有害事象発現被験者数/安全性解析対象被験者数
斜線：プラセボ対照の 1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 試験では、1 歯にのみ治験薬を投与する計画であったため該当せず
1)「*」を付した数値は、1D-04 試験を除く 4 試験（1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験及び 1D-05 試験）の 0.3%群を集計
Source：5.3.5.3-2-(1)-表 5.3.5.3-31 及び表 5.3.5.3-32

#### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用は検討していない。

#### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の被験者又は授乳時の使用は検討していない。KCB-1D の臨床試験では、「妊娠中、授乳中、治験参加期間中に妊娠を希望している、又は妊娠の可能性がある被験者」を除外した。登録時に妊娠中又は授乳中の被験者はいなかったが、治験薬投与後の観察期間中に 1 名の被験者から妊娠が報告された（1D-03 試験）。被験者の妊娠は、治験薬投与から約 6 ヵ月後であった。治験分担医師は、治験薬投与から妊娠までの期間、治験薬の性質及び非臨床試験の結果から、母体及び胎児の安全性に影響しないと判断した。更に、治験の内容や経緯を文書にて産科に連絡した。被験者は出産を希望し、治験薬投与約 1 年半後に出産した。妊娠中及び出産後の母子の経過に異常は認められなかった。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

KCB-1D（0.3%）0.6 mL を超える投与量については検討していない。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

KCB-1D の薬物乱用は検討していない。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

KCB-1D は、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る。この投与方法により内在性の bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられず、また、非臨床試験（安全性薬理試験）で中枢性の作用はみられていないことから、離脱症状及び反跳現象は検討していない。

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KCB-1D は、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る。この投与方法により内在性の bFGF の濃度範囲を超える血中移行はみられず、また、非臨床試験（安全性薬理試験）で中枢性の作用はみられていないことから、自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していない。

### 2.7.4.6 市販後データ

1. 歯科外用剤の製造販売後データ

KCB-1D の製造販売は国内外で未承認であり、製造販売後データは得られていない。

2. 皮膚科外用剤の製造販売後データ：資料番号：1.13.1.2

KCB-1D と同一の有効成分を含有するフィブラスト®スプレー（以下、本スプレー剤）が、2001 年 4 月に褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）を適応症として製造承認されている。以下に参考として、本スプレー剤の製造販売後安全性データを示す。なお、本スプレー剤は、新たな対応が必要な問題点はなく、薬事法第 14 条第 2 項第 3 項イ～ハのいずれにも該当しないとして 2010 年 6 月に再審査が終了している。

(1) 製造販売後調査全般

本スプレー剤には、二つの承認条件が付与された。

【承認条件】

1. 使用実態下の本薬の安全性・有効性並びに投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現について可能な限り本薬投与終了後の患者を対象に、3 年間の追跡調査を行うこと。
2. 本薬の臨床での腎機能（糸球体機能・尿細管機能）への影響について検討し、速やかにその結果を報告すること。

承認条件 1 及び 2 への対応として、それぞれ製造販売後調査及び製造販売後臨床試験を実施した。表 2.7.4-49 及び表 2.7.4-50 にその概要を示す。

なお、再審査期間中の 2001 年 4 月 4 日～2009 年 4 月 3 日までの出荷数量（原末換算）は [redacted] g であった。製造販売後調査の 1 名当たりの平均投与量は [redacted] mg であり、再審査期間中に本スプレー剤が使用された患者数は [redacted] 名と推定された。

**表 2.7.4-49 製造販売後調査の概要**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 目的 | 承認条件「使用実態下における本薬の安全性・有効性並びに投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現について可能な限り本薬投与終了後の患者を対象に、3 年間の追跡調査を行うこと。」に基づき、使用実態下における本スプレー剤の安全性、有効性、投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現状況等を検討した。 | | |
| 調査方式 | 中央登録方式 | | |
| 調査期間 | 2001 年 6 月～2006 年 8 月 | | |
| 標準的観察期間 | 本スプレー剤投与終了後 3 年間まで | | |
| 調査予定患者数 | 3000 名 | 回収症例数 | 3452 名 |
| 解析対象症例数 | 安全性：3411 名　有効性：2761 名 | | |

**表 2.7.4-50 製造販売後臨床試験の概要**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 目的 | 承認条件「本薬の臨床における腎機能（糸球体機能・尿細管機能）への影響について検討し、速やかにその結果を報告すること。」に基づき、本スプレー剤の腎機能への影響について検討した。 | | |
| 調査方式 | 多施設共同、非盲検、無対照 | | |
| 調査期間 | 2001 年 7 月～2002 年 8 月 | | |
| 投与期間 | 4 週間 | | |
| 目標被験者数 | 30 名 | 投与被験者数 | 30 名 |
| 解析対象症例数 | 安全性：26 名　有効性：該当せず | | |

(2) 製造販売後調査結果の概要

調査票を回収した 3452 名のうち、登録違反 3 名、初回処方以降来院せず 37 名、投与後の来院時期不明 1 名の計 41 名を除外して 3411 名を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例での副作用発現率は 3.7%（125/3411 名）、発現件数は 142 件であった。なお、副作用の集計は、MedDRA/J ver.11.1 を用いて集計した。主な副作用は、SOC では、「皮膚および皮下組織障害」69 名、「全身障害および投与局所様態」34 名、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」が各 9 名であった。主な副作用の種類は、過剰肉芽組織 35 件、肥厚性瘢痕 17 件、原因不明の死亡及び適用部位疼痛が各 8 件等であった。

製造販売後調査で収集した副作用のうち、重篤な副作用は 32 件（投与期間中の副作用 8 件、追跡調査での副作用 24 件）であり、そのうち「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、未知の副作用）は 31 件（投与期間中の副作用 7 件、追跡調査での副作用 24 件）であった。また、非重篤な副作用は 110 件（投与期間中に収集した副作用 92 件、追跡調査で収集した副作用 18 件）であり、そのうち未知の副作用は 41 件（投与期間中の副作用 25 件、追跡調査での副作用 16 件）であった。

投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、製造販売後調査での副作用発現症例率は承認時までの臨床試験での発現症例率 7.0%（51/729 名）を上回るものではなかった。

なお、安全性解析除外症例で副作用の発現はみられなかった。

製造販売後調査では、重点調査項目として「投与局所での過剰反応及び悪性腫瘍等の異常所見の発現」を設定した。

1) 悪性腫瘍

本スプレー剤投与開始後に新たに悪性腫瘍の存在が確認された患者は 29 名で、そのうち本スプレー剤投与との因果関係が否定されなかった事象は、肺癌 2 件、多発性骨髄腫、食道癌、喉頭癌、悪性リンパ腫及び直腸癌が各 1 件の計 7 名であり、すべて追跡調査で認められた。多発性骨髄腫を発現した患者は、下腿潰瘍に本スプレー剤を 46 日間使用し、潰瘍治癒により投与を中止した。中止後 1 年以上経過後、多発性骨髄腫を発症した。喉頭癌を発現した患者は、下腿潰瘍に対して本スプレー剤を約 5 ヵ月間使用後中止し、その後半年以上経てから喉頭癌を発症した。本スプレー剤投与開始時点での喉頭の状態は不明であった。肺癌を発現した患者の 1 名は、右第 4 趾に発現した糖尿病性潰瘍に対して本スプレー剤を 14 日間使用し、治癒したため投与を終了した。投与終了後 3 年目の追跡調査中に肺癌を発症した。もう 1 名は、下腿潰瘍に本スプレー剤を投与（投与期間不明）し、投与終了から 2 ヵ月後に肺癌を発症した。食道癌を発現した患者は、熱傷潰瘍（右足背）に本スプレー剤を使用（投与期間不明）し、投与終了から約 4 ヵ月後に食道癌にて死亡した。直腸癌を発現した患者は、下腿潰瘍に本スプレー剤を 98 日間使用し、追跡調査期間中に直腸癌を発症し、在宅で死亡した。悪性リンパ腫を発現した患者は、下腿潰瘍に対して本スプレー剤を 32 日間投与し、投与終了 3 ヵ月後に悪性リンパ腫にて死亡した。当該患者は、本スプレー剤投与開始時点で悪性腫瘍に関する精査は行っていなかった。以上より、悪性腫瘍発現と本スプレー剤投与との因果関係は、いずれも評価材料不足により不明であった。

本スプレー剤投与開始時点で悪性腫瘍を併発していた患者は 5 名であり、そのうち 1

名（原発巣不明の癌）は全身転移により死亡しており、複数の部位での悪性腫瘍の増大に対する本スプレー剤投与の因果関係は否定できないとされた。他の 4 名は、悪性腫瘍の進行が予想された範囲であったこと、本スプレー剤投与部位とは異なる部位での悪性腫瘍であったことから本スプレー剤投与との因果関係は否定されている。

製造販売後調査で本スプレー剤投与開始後に新たに悪性腫瘍の存在が確認された患者の悪性腫瘍発現率（本スプレー剤と悪性腫瘍発現との因果関係を否定した患者も含む）を、一般的な悪性腫瘍発現率と比較した。一般的な悪性腫瘍発現率には、国立がんセンター（がん対策情報センター）の「最新癌統計/地域癌登録全国推計による癌罹患データ（2003 年）」の集計結果を対照資料とした。年齢層別に年齢構成比及び悪性腫瘍発現率を算出し、対照資料と比較検討したところ、本スプレー剤投与患者については、60 歳以上の割合が約 69%であり、対照資料とは異なった年齢分布を示した（表 2.7.4-51）。そこで、対照資料の罹病率に対する本スプレー剤製造販売後調査の発現率について、各年齢層におけるオッズ比、全対象者における罹病率及び発現率についてのロジット推定量及び Mantel-Haenszel 推定量を検討した。その結果、本スプレー剤投与による悪性腫瘍発現率の上昇を示唆する結果は得られなかった（表 2.7.4-51）。

**表 2.7.4-51 製造販売後調査での悪性腫瘍発現率と一般的な癌の発現率の比較**

| 年齢層 | 国立がんセンターがん対策情報センター（A） | | | | 製造販売後調査（B） | | | | A に対する B のオッズ比（95%信頼区間） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 国内人口 | 構成比（%） | 悪性腫瘍罹患数 | 罹病率（%） | 症例数 [1] | 構成比（%） | 悪性腫瘍発現症例数 | 発現率（%） | |
| 0-19 歳 | 24902000 | 19.5 | 2449 | 0.010 | 136 | 4.0 | 0 | 0.000 | - |
| 20-39 歳 | 35134000 | 27.5 | 19988 | 0.057 | 297 | 8.7 | 1 | 0.337 | 5.935 (0.833-42.275) |
| 40-59 歳 | 34971000 | 27.4 | 126654 | 0.362 | 635 | 18.7 | 4 | 0.630 | 1.744 (0.653-4.661) |
| 60-79 歳 | 26965000 | 21.1 | 360975 | 1.339 | 1446 | 42.5 | 16 | 1.107 | 0.825 (0.504-1.350) |
| 80 歳以上 | 5651000 | 4.4 | 131530 | 2.328 | 889 | 26.1 | 8 | 0.900 | 0.381 (0.190-0.764) [2] |
| 合計 | 127623000 | 100.0 | 641596 | 0.503 | 3403 | 100.0 | 29 | 0.852 | 0.845 (0.588-1.215) [3]<br>0.679 (0.471-0.978) [2、4] |

1) 年齢が不明であった 8 名は集計に含まれない
2) 95%信頼区間に 1 を含まない
3) ロジット推定量
4) Mantel-Haenszel 推定量

2) その他の異常所見

追跡調査で 15 名 18 件の異常所見が認められた。主な症状は肥厚性瘢痕 11 件であり、すべて非重篤であった。投与期間中の調査で認められた異常所見に関わる主な副作用は過剰肉芽組織 35 件、肥厚性瘢痕 6 件、肉芽腫病変 5 件及びケロイド 4 件等の局所症状であった。

3) 死亡例

本スプレー剤投与中及び投与終了後の追跡調査で 751 名の死亡が確認された。大半は加齢あるいは原疾患、合併症の進行によるものであり、投与との因果関係が否定されなかったものは計 20 名（投与期間中 4 名、追跡調査 16 名）であった。投与期間中の調査で収集された副作用のうち、転帰が死亡であった副作用の内訳は、呼吸停止、心不全、急性肺炎及び嚥下性肺炎が各 1 名、追跡調査で転帰が死亡であった副作用の内訳は、原因不明の死亡 8 名、心筋梗塞、敗血症、原発巣不明の癌、悪性リンパ腫、食道癌、直腸癌、急性呼吸不全及び胸膜炎が各 1 名であった。原因不明の死亡の 1 名以外は高齢の患者であり、また原因不明の死亡の 3 名以外は基礎疾患又は合併症を有しており、死亡と本スプレー剤投与の因果関係が示唆された患者はいないと申請者は考察した。

(3) 製造販売後臨床試験結果の概要

承認時までの動物試験で腎臓の炎症性病変、尿蛋白及び NAG の上昇が認められたこと並びに承認時までの臨床試験で 729 名中 2 名に蛋白尿が出現したことから、本スプレー剤の腎機能への影響が懸念された。以上より承認条件に基づき、褥瘡あるいは皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）患者（30 名）を対象として、本スプレー剤の腎機能に対する影響を多施設共同、無対照、非盲検試験にて検討した。主要評価項目は、血液生化学検査（クレアチニン、BUN、Na、K、Cl）の異常変動の有無及び尿検査［尿蛋白（定量）、尿中クレアチニン、β2-MG、NAG、糖（定性）、比重］の異常変動の有無とし、副次的評価項目として、副作用の発現の有無を設定した。

調査票を収集した 30 名中 4 名に GCP 違反が認められたため除外し、26 名を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 26 名中、男性は 12 名、女性は 14 名であり、平均年齢（標準偏差）は 61.5 ± 16.7 歳、全被験者が基礎疾患を有しており、合併症を有していた被験者は 73.1%であった。合併症の内訳は褥瘡 6 名、熱傷潰瘍 9 名及び下腿潰瘍 11 名であった。

主要評価項目である血液生化学検査及び尿検査に、異常変動はみられなかった。

個々の検査項目では高齢のためと考えられる軽度の変動が観察されるものがあったが、明らかに本スプレー剤が腎機能へ影響を及ぼしていることを示唆する被験者はみられなかった。腎機能の指標の一つであるクレアチニンクリアランスにも異常変動はみられなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）で 26 名中 1 名に血中ビリルビン増加が認められた。臨床検査値の増加 1 名を含め、本スプレー剤と有害事象 11 名 17 件（主な症状：発熱 3 件）との因果関係はすべて否定された。したがって、本スプレー剤の腎機能に対する影響はないと考えられた。

なお、安全性解析対象から除外した 4 名中 3 名に有害事象として発熱、血中 LDH 増加、及び紅斑が各 1 件認められたが、いずれも本スプレー剤投与との因果関係は否定された。

(4) 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器機構に報告した副作用は 52 名 60 件であった。

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 42 名 49 件であり、「使用上の注意」から予測

できる副作用は 6 名 7 件（悪性新生物増殖亢進 3 件、過剰肉芽組織、適用部位疼痛、適用部位刺激感、湿疹が各 1 件）であった。副作用発現までの日数は 1～40 日（悪性新生物増殖亢進発現の 1 名の本スプレー剤投与期間は不明）であり、いずれも転帰は軽快又は回復しており、新たな対応は不要と考えられた。

未知の重篤な副作用は 37 名 42 件であり、主なものは、原因不明の死亡 8 件、肝機能障害 3 件、骨形成増加、適用部位壊死及び肺癌が各 2 件であった。多くの患者は軽快又は回復した（転帰死亡の患者については次段にて述べる）。悪性腫瘍関連の重篤な副作用として、肺癌 2 名、悪性リンパ腫、原発巣不明の癌、喉頭癌、食道癌、多発性骨髄腫及び直腸癌が各 1 名であったが、いずれも製造販売後調査で収集され、「(2) 製造販売後調査結果の概要」の項の重点調査項目にて詳述した。

転帰死亡の患者は、原因不明の死亡 8 名のほかに心不全、心筋梗塞、壊疽、敗血症、急性肺炎、原発巣不明の癌、悪性リンパ腫、食道癌、直腸癌、急性呼吸不全、胸膜炎、嚥下性肺炎及び呼吸停止が各 1 名の計 21 名であった。壊疽を発現した患者以外はすべて製造販売後調査により収集された（「(2) 製造販売後調査結果の概要」の項参照）。壊疽を発現して転帰が死亡であった患者は、本スプレー剤を約 1 ヵ月間投与後に急激な血圧上昇が発現し、両下肢がチアノーゼとなり、その 5～6 時間後に両下肢に壊疽が発現したため本スプレー剤の投与を中止した。投与約 3 ヵ月後に全身状態不良となり死亡した。壊疽と本スプレー剤との因果関係は不明とされた。

再審査期間中に収集した未知の副作用は 85 名 96 件であった。このうち非重篤な未知の副作用は 52 名 54 件であり、副作用の種類は、肥厚性瘢痕 18 件、肉芽腫病変及びケロイドが各 6 件であった。原疾患の影響が考えられる症例、本スプレー剤の積極的な関与を疑う症例が少ないことから、今後の自発報告の集積状況に注視して必要に応じて適切な措置を検討することとした。なお、感染症症例の報告はなかった。

(5) 相互作用

再審査期間中に本スプレー剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は報告されなかった。

(6) 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省/独立行政法人医薬品医療機器機構に報告した研究報告等は安全性に関する 7 報であった。いずれも動物試験又は *in vitro* 試験成績に関するものであった。

(7) 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、本スプレー剤の使用に関して、重大な措置がとられたことはなかった。なお、本スプレー剤は日本のほか、韓国のみで承認（2008 年 7 月承認）、販売している。

3. まとめ

現在市販されている本スプレー剤の悪性腫瘍発現率は国立がんセンターの調査と比較して製造販売後調査がやや高い傾向を示したものの、統計学的には有意な差ではなく、本スプレー剤投与による悪性腫瘍の発現を示唆する結果は得られなかった。ただし、本

スプレー剤は細胞増殖作用を有しているため、患者に潜在的に存在する悪性腫瘍の増殖を本スプレー剤が亢進する可能性は否定できない。そのため、本スプレー剤の添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項にて注意喚起している。

また、製造販売後臨床試験では、血液生化学検査値及び尿検査値に異常変動はみられなかった。また、製造販売後調査及び自発報告症例では、腎機能への影響に関連した副作用はみられなかったことから、現時点では本スプレー剤がヒトの腎機能に影響を及ぼす危険性は低いと判断された。

本スプレー剤の臨床使用に特段の問題はなく、医療現場にて適切に患者に使用されていると考えた。

### 2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 すべての有害事象
表 2.7.4.7-2 すべての副作用
表 2.7.4.7-3 KCB-1D 群の程度別の副作用発現状況
表 2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量
表 2.7.4.7-5 臨床検査値の正異判定集計
表 2.7.4.7-6 臨床検査値の定性値集計
表 2.7.4.7-7 臨床検査値のグレード分類シフトテーブル
表 2.7.4.7-8 臨床検査値の正異判定シフトテーブル
表 2.7.4.7-9 臨床検査値の定性値シフトテーブル

図 2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（1/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 | ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 | ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - | ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | リンパ節症 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 耳および迷路障害 | | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 難聴 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | ( 0.5) | 4 | 3 | 1 | 0 |
| | 眼瞼痙攣 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 角膜びらん | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 眼瞼浮腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | マイボーム腺機能不全 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | 34 | ( 17.8) | 43 | 22 | 21 | 0 | 46 | ( 10.7) | 60 | 34 | 26 | 0 |
| | 腹痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 上腹部痛 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | アフタ性口内炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 口唇炎 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | ( 1.2) | 5 | 4 | 1 | 0 |
| | 便秘 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 齲歯 | 7 | ( 3.7) | 7 | 4 | 3 | 0 | 3 | ( 0.7) | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | 歯組織の壊死 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下痢 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 7 | ( 1.6) | 8 | 6 | 2 | 0 |
| | 出血性腸憩室炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 消化不良 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯肉びらん | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯肉痛 | 4 | ( 2.1) | 5 | 1 | 4 | 0 | 2 | ( 0.5) | 3 | 0 | 3 | 0 |
| | 歯肉腫脹 | 2 | ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 舌炎 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 悪心 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯周病 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯の知覚過敏 | 6 | ( 3.1) | 7 | 4 | 3 | 0 | 6 | ( 1.4) | 10 | 7 | 3 | 0 |
| | 口内炎 | 6 | ( 3.1) | 6 | 3 | 3 | 0 | 9 | ( 2.1) | 11 | 3 | 8 | 0 |
| | 舌腫脹 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 地図状舌 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（2/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 | ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 | ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - | ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| | 歯痛 | 4 | ( 2.1) | 4 | 3 | 1 | 0 | 3 | ( 0.7) | 3 | 1 | 2 | 0 |
| | 嘔吐 | 2 | ( 1.0) | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 歯肉潰瘍 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 大腸ポリープ | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 口の錯感覚 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 不正咬合 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯肉紅斑 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 19 | ( 9.9) | 27 | 13 | 14 | 0 | 33 | ( 7.7) | 39 | 29 | 10 | 0 |
| | 適用部位紅斑 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 適用部位壊死 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適用部位疼痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 治癒不良 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 局所腫脹 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 発熱 | 2 | ( 1.0) | 3 | 2 | 1 | 0 | 4 | ( 0.9) | 4 | 3 | 1 | 0 |
| | 適用部位炎症 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適用部位腫脹 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 6 | ( 1.4) | 6 | 5 | 1 | 0 |
| | 医療機器不具合 | 11 | ( 5.8) | 17 | 7 | 10 | 0 | 13 | ( 3.0) | 15 | 12 | 3 | 0 |
| | 適用部位びらん | 2 | ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 5 | ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 適用部位出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| 免疫系障害 | | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 季節性アレルギー | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | | 26 | ( 13.6) | 31 | 8 | 23 | 0 | 40 | ( 9.3) | 46 | 10 | 36 | 0 |
| | 蜂巣炎 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 膀胱炎 | 2 | ( 1.0) | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 帯状疱疹 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 麦粒腫 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | インフルエンザ | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 鼻咽頭炎 | 14 | ( 7.3) | 16 | 7 | 9 | 0 | 23 | ( 5.4) | 24 | 6 | 18 | 0 |
| | 外耳炎 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（3/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| | 歯周炎 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 咽頭炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 肺炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 歯髄炎 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 副鼻腔炎 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 須毛瘡 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 扁桃炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 歯膿瘍 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 外陰部膿瘍 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 歯肉膿瘍 | 1 ( 0.5) | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 化膿 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 医療機器関連感染 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 歯瘻 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 口腔ヘルペス | 2 ( 1.0) | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | ノロウイルス性胃腸炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 6 ( 3.1) | 7 | 5 | 2 | 0 | 15 ( 3.5) | 18 | 12 | 6 | 0 |
| | 動物咬傷 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 節足動物咬傷 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 凍瘡 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 上顆炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 関節脱臼 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 裂傷 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 靱帯捻挫 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 処置部位反応 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 歯牙損傷 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 口腔内損傷 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 歯肉損傷 | 2 ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 ( 0.7) | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | 挫傷 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 処置後出血 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 歯牙破折 | 2 ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（4/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| 臨床検査 | 眼挫傷 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 127 ( 66.5) | 215 | 208 | 7 | 0 | 274 ( 63.9) | 528 | 518 | 10 | 0 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 ( 3.1) | 6 | 6 | 0 | 0 | 11 ( 2.6) | 11 | 10 | 1 | 0 |
| | 尿中アルブミン陽性 | 40 ( 20.9) | 40 | 39 | 1 | 0 | 121 ( 28.2) | 121 | 121 | 0 | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 7 ( 1.6) | 7 | 4 | 3 | 0 |
| | 尿中β２ミクログロブリン増加 | 20 ( 10.5) | 20 | 20 | 0 | 0 | 45 ( 10.5) | 45 | 44 | 1 | 0 |
| | βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 24 ( 12.6) | 24 | 24 | 0 | 0 | 62 ( 14.5) | 62 | 61 | 1 | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 15 ( 3.5) | 15 | 15 | 0 | 0 |
| | 血中コレステロール減少 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中コレステロール増加 | 2 ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 10 ( 2.3) | 10 | 10 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 18 ( 9.4) | 18 | 18 | 0 | 0 | 41 ( 9.6) | 41 | 41 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチニン減少 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチニン増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 ( 1.4) | 6 | 6 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 ( 1.6) | 3 | 3 | 0 | 0 | 13 ( 3.0) | 13 | 13 | 0 | 0 |
| | 血中カリウム減少 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中カリウム増加 | 3 ( 1.6) | 3 | 3 | 0 | 0 | 5 ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 血圧上昇 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中尿素減少 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中尿素増加 | 3 ( 1.6) | 3 | 2 | 1 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 血中尿酸減少 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中尿酸増加 | 3 ( 1.6) | 3 | 3 | 0 | 0 | 8 ( 1.9) | 8 | 8 | 0 | 0 |
| | Ｃ－反応性蛋白増加 | 15 ( 7.9) | 15 | 15 | 0 | 0 | 52 ( 12.1) | 52 | 52 | 0 | 0 |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 5 ( 2.6) | 5 | 4 | 1 | 0 | 13 ( 3.0) | 13 | 12 | 1 | 0 |
| | 血小板数減少 | 2 ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 総蛋白増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 白血球数減少 | 2 ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 ( 0.9) | 4 | 1 | 3 | 0 |
| | 白血球数増加 | 2 ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 血中ビリルビン減少 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 血小板数増加 | 3 ( 1.6) | 3 | 3 | 0 | 0 | 5 ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（5/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 | ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 | ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - | ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| | 好塩基球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | ( 1.2) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 好酸球百分率増加 | 19 | ( 9.9) | 19 | 18 | 1 | 0 | 17 | ( 4.0) | 17 | 17 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率減少 | 9 | ( 4.7) | 9 | 9 | 0 | 0 | 8 | ( 1.9) | 8 | 8 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 13 | ( 3.0) | 13 | 13 | 0 | 0 |
| | 単球百分率増加 | 13 | ( 6.8) | 13 | 13 | 0 | 0 | 20 | ( 4.7) | 20 | 20 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率減少 | 6 | ( 3.1) | 6 | 6 | 0 | 0 | 13 | ( 3.0) | 13 | 13 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 尿中蛋白陽性 | 4 | ( 2.1) | 4 | 3 | 1 | 0 | 4 | ( 0.9) | 4 | 4 | 0 | 0 |
| | 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 6 | ( 1.4) | 6 | 6 | 0 | 0 |
| | 尿中ウロビリノーゲン増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 4 | ( 2.1) | 4 | 3 | 1 | 0 | 7 | ( 1.6) | 9 | 1 | 8 | 0 |
| | 関節痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 背部痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 滑液包炎 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 筋骨格痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 顎痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 変形性脊椎症 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 筋骨格硬直 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 | ( 0.7) | 3 | 0 | 3 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 乳癌 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 前立腺癌 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 神経系障害 | | 7 | ( 3.7) | 7 | 2 | 5 | 0 | 10 | ( 2.3) | 10 | 7 | 3 | 0 |
| | 浮動性めまい | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 頭痛 | 6 | ( 3.1) | 6 | 1 | 5 | 0 | 7 | ( 1.6) | 7 | 5 | 2 | 0 |
| | 感覚鈍麻 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 坐骨神経痛 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-1 すべての有害事象（6/6）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の有害事象が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 有害事象名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 152 ( 79.6) | - | 104 (54.5) | 47 (24.6) | 1 (0.5) | 313 ( 73.0) | - | 246 (57.3) | 67 (15.6) | 0 (0.0) |
| | | - ( - ) | 354 | 271 | 82 | 1 | - ( - ) | 734 | 619 | 115 | 0 |
| | 緊張性頭痛 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 腎および尿路障害 | | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 排尿困難 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿閉 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 良性前立腺肥大症 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | 4 ( 2.1) | 10 | 6 | 3 | 1 | 3 ( 0.7) | 4 | 2 | 2 | 0 |
| | 喘息 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 息詰まり感 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 咳嗽 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 発声障害 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 鼻閉 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 鼻漏 | 1 ( 0.5) | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性好酸球性肺炎 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 口腔咽頭痛 | 1 ( 0.5) | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 3 ( 1.6) | 6 | 4 | 2 | 0 | 7 ( 1.6) | 8 | 2 | 6 | 0 |
| | 接触性皮膚炎 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 薬疹 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 湿疹 | 2 ( 1.0) | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 顔面腫脹 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 蕁麻疹 | 1 ( 0.5) | 4 | 4 | 0 | 0 | 2 ( 0.5) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 血管障害 | | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 血腫 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-13_2

表2.7.4.7-2 すべての副作用（1/2）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 28 | ( 14.7) | - | 26 (13.6) | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 54 | ( 12.6) | - | 51 (11.9) | 3 (0.7) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 44 | 41 | 3 | 0 | - | ( - ) | 85 | 79 | 6 | 0 |
| 耳および迷路障害 | | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 難聴 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 2 | ( 1.0) | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | ( 0.2) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 適用部位紅斑 | 2 | ( 1.0) | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適用部位腫脹 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 適用部位出血 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 処置部位反応 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | 26 | ( 13.6) | 40 | 40 | 0 | 0 | 51 | ( 11.9) | 81 | 77 | 4 | 0 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 尿中アルブミン陽性 | 10 | ( 5.2) | 10 | 10 | 0 | 0 | 27 | ( 6.3) | 27 | 27 | 0 | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | ( 0.7) | 3 | 2 | 1 | 0 |
| | 尿中β２ミクログロブリン増加 | 4 | ( 2.1) | 4 | 4 | 0 | 0 | 17 | ( 4.0) | 17 | 16 | 1 | 0 |
| | βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 9 | ( 4.7) | 9 | 9 | 0 | 0 | 16 | ( 3.7) | 16 | 15 | 1 | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | ( 0.5) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 6 | ( 1.4) | 6 | 6 | 0 | 0 |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血小板数減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 総蛋白増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 白血球数減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 白血球数増加 | 2 | ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好酸球百分率増加 | 3 | ( 1.6) | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率減少 | 2 | ( 1.0) | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 単球百分率増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-14_2

表2.7.4.7-2 すべての副作用（2/2）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、程度別発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、程度別発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | プラセボ 総被験者数=191 | | | | | | KCB-1D 0.3% 総被験者数=429 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 程度（件数） | | | | | | 程度（件数） | | |
| 器官別大分類 (SOC)[1)] | 基本語 (PT)[2)] | 発現被験者数 | | 件数 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3)] | 28 | ( 14.7) | - | 26 (13.6) | 2 (1.0) | 0 (0.0) | 54 | ( 12.6) | - | 51 (11.9) | 3 (0.7) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 44 | 41 | 3 | 0 | - | ( - ) | 85 | 79 | 6 | 0 |
| 神経系障害 | 尿中蛋白陽性 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 頭痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.2) | 1 | 1 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3-13_1,14_1及び表5.3.5.3-14_2

## 表2.7.4.7-3 KCB-1D群の程度別の副作用発現状況（1/4）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | 1D-01 第II相探索的試験 総被験者数=59 | | | | | 1D-02 第II相用量反応試験 総被験者数=190 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 29 ( 49.2) | - | 28 (47.5) | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 35 ( 18.4) | - | 32 (16.8) | 3 (1.6) | 0 (0.0) |
| | | - ( - ) | 50 | 49 | 1 | 0 | - ( - ) | 48 | 44 | 4 | 0 |
| 胃腸障害 | | 1 ( 1.7) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹痛 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下痢 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 1 ( 1.7) | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 ( 2.1) | 5 | 2 | 3 | 0 |
| | 適用部位紅斑 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 ( 1.1) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 胸部不快感 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 治癒不良 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 疼痛 | 1 ( 1.7) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 適用部位腫脹 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 2.6) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 処置部位反応 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 ( 2.6) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | 28 ( 47.5) | 47 | 47 | 0 | 0 | 25 ( 13.2) | 36 | 35 | 1 | 0 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中アルブミン陽性 | 12 ( 20.3) | 12 | 12 | 0 | 0 | 10 ( 5.3) | 10 | 10 | 0 | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 尿中β２ミクログロブリン増加 | 10 ( 16.9) | 10 | 10 | 0 | 0 | 5 ( 2.6) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 5 ( 8.5) | 5 | 5 | 0 | 0 | 7 ( 3.7) | 7 | 7 | 0 | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 ( 5.1) | 3 | 3 | 0 | 0 | 2 ( 1.1) | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | 血中クレアチニン増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ｃ－反応性蛋白増加 | 6 ( 10.2) | 6 | 6 | 0 | 0 | 5 ( 2.6) | 5 | 5 | 0 | 0 |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 総蛋白増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 白血球数減少 | 3 ( 5.1) | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 白血球数増加 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好酸球百分率増加 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率減少 | 1 ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3–15_2及び5.3.5.3-2-(2)-表5.3.5.3-15_1,16_1

## 表2.7.4.7-3 KCB-1D群の程度別の副作用発現状況（2/4）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | 1D-01 第II相探索的試験 総被験者数=59 | | | | | | 1D-02 第II相用量反応試験 総被験者数=190 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 程度(件数) | | | | | | 程度(件数) | | |
| 器官別大分類 (SOC)[1)] | 基本語 (PT)[2)] | 発現被験者数 | | 件数 | 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3)] | 29 | ( 49.2) | - | 28 (47.5) | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 35 | ( 18.4) | - | 32 (16.8) | 3 (1.6) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 50 | 49 | 1 | 0 | - | ( - ) | 48 | 44 | 4 | 0 |
| | 好中球百分率増加 | 1 | ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 単球百分率増加 | 1 | ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | ( 1.1) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率減少 | 1 | ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率増加 | 1 | ( 1.7) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中蛋白陽性 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 1.1) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 頭痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | ( 1.1) | 2 | 2 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3–15_2及び5.3.5.3-2-(2)-表5.3.5.3-15_1,16_1

# 表2.7.4.7-3 KCB-1D群の程度別の副作用発現状況（3/4）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | 1D-03 第III相検証的試験 総被験者数=215 | | | | | 1D-04 第III相臨床薬理試験 総被験者数=25 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 31 | ( 14.4) | - | 29 (13.5) | 2 (0.9) | 0 (0.0) | 2 | ( 8.0) | - | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 55 | 51 | 4 | 0 | - | ( - ) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腹痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下痢 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 適用部位紅斑 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胸部不快感 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 治癒不良 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 疼痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 適用部位腫脹 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 処置部位反応 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | 31 | ( 14.4) | 55 | 51 | 4 | 0 | 2 | ( 8.0) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中アルブミン陽性 | 15 | ( 7.0) | 15 | 15 | 0 | 0 | 1 | ( 4.0) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | ( 1.4) | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中β２ミクログロブリン増加 | 13 | ( 6.0) | 13 | 12 | 1 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加 | 14 | ( 6.5) | 14 | 13 | 1 | 0 | 1 | ( 4.0) | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中クレアチニン増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 | ( 0.9) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 総蛋白増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 白血球数減少 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 白血球数増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好酸球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率減少 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3–15_2及び5.3.5.3-2-(2)-表5.3.5.3-15_1,16_1

# 表2.7.4.7-3 KCB-1D群の程度別の副作用発現状況（4/4）

総被験者数：安全性解析対象被験者数
（ ）内は発現割合（%）を示す
1) SOCごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一SOCがある場合（PTは異なる）は1名として扱い、発現件数はPTごとの発現件数の合計を示す
2) PTごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は1名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
3) 上段：発現被験者数（%）（程度別の集計で、同一被験者に複数の副作用が発現した場合、程度の重い方で1名として扱う）、下段：発現件数

| 副作用名 | | 1D-03 第III相検証的試験 総被験者数=215 | | | | | 1D-04 第III相臨床薬理試験 総被験者数=25 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 器官別大分類 (SOC)[1] | 基本語 (PT)[2] | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 | 発現被験者数 | | 件数 | 程度(件数) 軽度 | 中等度 | 高度 |
| | 合計[3] | 31 | ( 14.4) | - | 29 (13.5) | 2 (0.9) | 0 (0.0) | 2 | ( 8.0) | - | 2 (8.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | | - | ( - ) | 55 | 51 | 4 | 0 | - | ( - ) | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | 好中球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 単球百分率増加 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率減少 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リンパ球百分率増加 | 1 | ( 0.5) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿中蛋白陽性 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 頭痛 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ( 0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-表5.3.5.3–15_2及び5.3.5.3-2-(2)-表5.3.5.3-15_1,16_1

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（1/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| 赤血球数 | $\times 10^4/\mu L$ | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 454.1 | 452.2 | 454.2 | 453.7 | 453.5 | 450.3 | 450.3 | 452.5 |
| | | 標準偏差 | 39.03 | 39.54 | 39.08 | 38.58 | 37.58 | 36.91 | 35.67 | 37.60 |
| | | 最大値 | 574 | 571 | 590 | 562 | 609 | 583 | 582 | 606 |
| | | 75%点 | 481.0 | 476.0 | 480.0 | 479.0 | 474.0 | 470.0 | 470.0 | 474.0 |
| | | 中央値 | 454.0 | 448.0 | 451.5 | 451.0 | 448.0 | 447.0 | 448.0 | 450.0 |
| | | 25%点 | 425.0 | 426.0 | 426.0 | 428.0 | 429.0 | 424.0 | 424.0 | 429.0 |
| | | 最小値 | 356 | 350 | 373 | 352 | 366 | 353 | 371 | 367 |
| 白血球数 | /μL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 5756.6 | 5584.2 | 5578.8 | 5552.3 | 5681.4 | 5603.2 | 5620.7 | 5642.1 |
| | | 標準偏差 | 1435.29 | 1610.00 | 1416.81 | 1448.02 | 1516.87 | 1514.08 | 1515.28 | 1515.27 |
| | | 最大値 | 11200 | 13000 | 12700 | 13800 | 11200 | 11800 | 13500 | 13400 |
| | | 75%点 | 6600.0 | 6200.0 | 6400.0 | 6200.0 | 6600.0 | 6400.0 | 6400.0 | 6400.0 |
| | | 中央値 | 5700.0 | 5300.0 | 5450.0 | 5400.0 | 5500.0 | 5400.0 | 5400.0 | 5400.0 |
| | | 25%点 | 4900.0 | 4600.0 | 4700.0 | 4700.0 | 4600.0 | 4500.0 | 4600.0 | 4600.0 |
| | | 最小値 | 2900 | 2300 | 2700 | 3000 | 1700 | 2800 | 2700 | 2500 |
| ヘモグロビン | g/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 13.68 | 13.57 | 13.66 | 13.64 | 13.79 | 13.68 | 13.66 | 13.73 |
| | | 標準偏差 | 1.355 | 1.339 | 1.364 | 1.377 | 1.290 | 1.266 | 1.242 | 1.300 |
| | | 最大値 | 17.6 | 18.0 | 17.8 | 17.7 | 18.3 | 18.1 | 17.8 | 19.2 |
| | | 75%点 | 14.70 | 14.50 | 14.60 | 14.60 | 14.60 | 14.50 | 14.50 | 14.50 |
| | | 中央値 | 13.50 | 13.30 | 13.50 | 13.50 | 13.70 | 13.70 | 13.60 | 13.70 |
| | | 25%点 | 12.70 | 12.70 | 12.80 | 12.80 | 12.90 | 12.80 | 12.90 | 12.90 |
| | | 最小値 | 9.3 | 9.2 | 9.1 | 9.1 | 8.8 | 9.0 | 8.5 | 8.5 |
| ヘマトクリット | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 42.72 | 42.54 | 42.74 | 42.73 | 42.77 | 42.43 | 42.42 | 42.69 |
| | | 標準偏差 | 3.577 | 3.631 | 3.586 | 3.674 | 3.424 | 3.393 | 3.300 | 3.524 |
| | | 最大値 | 52.7 | 54.6 | 54.0 | 53.7 | 53.3 | 53.1 | 52.8 | 55.9 |
| | | 75%点 | 45.20 | 44.80 | 45.10 | 45.40 | 45.00 | 44.60 | 44.50 | 44.90 |
| | | 中央値 | 42.50 | 42.00 | 42.35 | 42.20 | 42.50 | 42.40 | 42.30 | 42.70 |
| | | 25%点 | 40.20 | 39.90 | 40.20 | 40.20 | 40.40 | 40.00 | 40.30 | 40.30 |
| | | 最小値 | 31.0 | 31.0 | 31.1 | 30.4 | 32.4 | 32.7 | 31.5 | 30.9 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（2/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| 血小板数 | $\times 10^4/\mu L$ | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 24.08 | 24.78 | 25.04 | 23.90 | 24.04 | 24.86 | 24.95 | 23.83 |
| | | 標準偏差 | 5.370 | 5.761 | 5.852 | 5.934 | 5.879 | 5.443 | 5.741 | 5.269 |
| | | 最大値 | 39.0 | 43.0 | 48.8 | 48.0 | 85.8 | 70.5 | 82.0 | 66.8 |
| | | 75%点 | 26.90 | 27.60 | 28.20 | 26.70 | 27.30 | 28.00 | 27.70 | 26.40 |
| | | 中央値 | 23.30 | 24.50 | 24.65 | 23.35 | 23.60 | 24.50 | 24.50 | 23.50 |
| | | 25%点 | 20.60 | 21.20 | 21.30 | 19.80 | 20.30 | 21.20 | 21.30 | 20.60 |
| | | 最小値 | 7.4 | 5.5 | 7.0 | 6.3 | 10.0 | 8.6 | 9.4 | 11.0 |
| 好中球 | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 57.68 | 56.20 | 56.77 | 56.56 | 57.82 | 56.83 | 57.59 | 57.26 |
| | | 標準偏差 | 9.175 | 9.049 | 8.098 | 8.874 | 8.057 | 8.184 | 8.378 | 8.110 |
| | | 最大値 | 89.1 | 82.0 | 76.3 | 77.6 | 85.0 | 86.1 | 83.5 | 81.3 |
| | | 75%点 | 63.80 | 62.10 | 61.70 | 62.50 | 63.20 | 62.40 | 63.20 | 62.40 |
| | | 中央値 | 57.00 | 56.10 | 56.90 | 56.40 | 57.80 | 56.50 | 58.10 | 57.00 |
| | | 25%点 | 50.80 | 50.40 | 51.70 | 49.80 | 52.70 | 51.50 | 51.50 | 51.80 |
| | | 最小値 | 34.6 | 31.3 | 33.2 | 36.4 | 31.5 | 29.5 | 29.4 | 34.4 |
| リンパ球 | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 33.73 | 34.93 | 34.34 | 34.40 | 33.59 | 34.43 | 33.83 | 33.98 |
| | | 標準偏差 | 8.613 | 8.429 | 7.724 | 8.405 | 7.583 | 7.477 | 7.715 | 7.485 |
| | | 最大値 | 57.0 | 58.9 | 59.1 | 56.1 | 56.5 | 59.4 | 58.2 | 56.2 |
| | | 75%点 | 39.90 | 39.90 | 39.00 | 40.20 | 38.90 | 39.90 | 39.40 | 39.00 |
| | | 中央値 | 33.80 | 34.60 | 34.25 | 34.10 | 33.00 | 34.40 | 33.30 | 33.90 |
| | | 25%点 | 27.80 | 30.50 | 29.20 | 28.60 | 28.30 | 28.70 | 28.30 | 28.90 |
| | | 最小値 | 6.4 | 12.7 | 14.8 | 16.2 | 10.3 | 11.0 | 12.2 | 12.8 |
| 単球 | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 5.10 | 5.16 | 5.11 | 5.23 | 5.24 | 5.26 | 5.16 | 5.33 |
| | | 標準偏差 | 1.471 | 1.327 | 1.403 | 1.454 | 1.453 | 1.368 | 1.422 | 1.408 |
| | | 最大値 | 11.7 | 9.7 | 10.0 | 11.0 | 11.0 | 10.3 | 11.2 | 11.2 |
| | | 75%点 | 5.90 | 6.00 | 5.90 | 5.90 | 6.00 | 6.00 | 5.90 | 6.20 |
| | | 中央値 | 4.90 | 5.10 | 4.90 | 4.95 | 5.00 | 5.00 | 5.00 | 5.10 |
| | | 25%点 | 4.20 | 4.20 | 4.10 | 4.20 | 4.30 | 4.30 | 4.20 | 4.30 |
| | | 最小値 | 2.2 | 2.2 | 2.6 | 2.5 | 2.1 | 1.4 | 1.8 | 2.2 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（3/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| 好酸球 | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 2.89 | 3.12 | 3.16 | 3.21 | 2.76 | 2.86 | 2.82 | 2.84 |
| | | 標準偏差 | 2.297 | 2.546 | 2.574 | 2.654 | 2.027 | 2.163 | 2.138 | 2.240 |
| | | 最大値 | 13.6 | 15.4 | 17.0 | 15.2 | 11.3 | 13.0 | 14.2 | 15.5 |
| | | 75%点 | 3.80 | 4.10 | 4.20 | 4.40 | 3.40 | 3.60 | 3.60 | 3.60 |
| | | 中央値 | 2.30 | 2.30 | 2.45 | 2.30 | 2.20 | 2.40 | 2.20 | 2.20 |
| | | 25%点 | 1.30 | 1.50 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.40 | 1.40 | 1.30 |
| | | 最小値 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 |
| 好塩基球 | % | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 0.60 | 0.59 | 0.62 | 0.59 | 0.57 | 0.60 | 0.61 | 0.60 |
| | | 標準偏差 | 0.449 | 0.415 | 0.436 | 0.414 | 0.381 | 0.391 | 0.363 | 0.407 |
| | | 最大値 | 3.3 | 3.5 | 2.9 | 2.9 | 3.1 | 2.9 | 2.9 | 3.0 |
| | | 75%点 | 0.70 | 0.70 | 0.70 | 0.70 | 0.70 | 0.80 | 0.80 | 0.80 |
| | | 中央値 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| | | 25%点 | 0.30 | 0.30 | 0.40 | 0.30 | 0.30 | 0.40 | 0.40 | 0.30 |
| | | 最小値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 総蛋白 | g/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 7.41 | 7.40 | 7.42 | 7.39 | 7.36 | 7.37 | 7.36 | 7.39 |
| | | 標準偏差 | 0.434 | 0.431 | 0.456 | 0.433 | 0.424 | 0.544 | 0.437 | 0.465 |
| | | 最大値 | 8.7 | 8.8 | 9.0 | 8.5 | 8.6 | 14.4 | 10.0 | 10.8 |
| | | 75%点 | 7.70 | 7.70 | 7.70 | 7.60 | 7.70 | 7.60 | 7.60 | 7.70 |
| | | 中央値 | 7.40 | 7.40 | 7.40 | 7.30 | 7.40 | 7.35 | 7.30 | 7.30 |
| | | 25%点 | 7.10 | 7.10 | 7.10 | 7.10 | 7.10 | 7.10 | 7.10 | 7.10 |
| | | 最小値 | 5.5 | 5.2 | 5.4 | 5.6 | 6.1 | 6.2 | 6.1 | 6.2 |
| アルブミン | g/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 4.44 | 4.42 | 4.45 | 4.44 | 4.42 | 4.42 | 4.42 | 4.44 |
| | | 標準偏差 | 0.249 | 0.230 | 0.256 | 0.239 | 0.241 | 0.244 | 0.236 | 0.234 |
| | | 最大値 | 5.2 | 5.2 | 5.5 | 5.0 | 5.1 | 5.4 | 5.1 | 5.0 |
| | | 75%点 | 4.60 | 4.60 | 4.60 | 4.60 | 4.60 | 4.60 | 4.60 | 4.60 |
| | | 中央値 | 4.40 | 4.40 | 4.50 | 4.45 | 4.40 | 4.40 | 4.40 | 4.40 |
| | | 25%点 | 4.30 | 4.30 | 4.30 | 4.30 | 4.20 | 4.30 | 4.30 | 4.30 |
| | | 最小値 | 3.6 | 3.4 | 3.5 | 3.6 | 3.8 | 3.7 | 3.8 | 3.8 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（4/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| BUN | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 14.17 | 14.33 | 14.13 | 14.25 | 14.33 | 14.25 | 14.26 | 14.39 |
| | | 標準偏差 | 3.254 | 3.488 | 3.356 | 3.398 | 3.562 | 3.600 | 3.537 | 3.481 |
| | | 最大値 | 25.7 | 26.4 | 25.7 | 30.4 | 27.7 | 26.6 | 33.8 | 26.4 |
| | | 75%点 | 16.20 | 16.60 | 15.80 | 15.90 | 16.60 | 16.50 | 16.40 | 16.60 |
| | | 中央値 | 13.90 | 14.00 | 13.60 | 13.90 | 13.80 | 13.80 | 14.00 | 14.10 |
| | | 25%点 | 11.50 | 11.90 | 11.90 | 12.00 | 11.60 | 11.60 | 11.70 | 11.90 |
| | | 最小値 | 6.9 | 7.3 | 7.9 | 6.4 | 6.4 | 5.0 | 6.6 | 6.9 |
| クレアチニン | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 0.694 | 0.691 | 0.696 | 0.691 | 0.700 | 0.711 | 0.708 | 0.700 |
| | | 標準偏差 | 0.1548 | 0.1557 | 0.1660 | 0.1539 | 0.1511 | 0.1567 | 0.1536 | 0.1495 |
| | | 最大値 | 1.45 | 1.45 | 1.55 | 1.46 | 1.57 | 1.59 | 1.54 | 1.52 |
| | | 75%点 | 0.800 | 0.780 | 0.780 | 0.800 | 0.800 | 0.815 | 0.810 | 0.800 |
| | | 中央値 | 0.660 | 0.660 | 0.670 | 0.665 | 0.670 | 0.680 | 0.680 | 0.670 |
| | | 25%点 | 0.570 | 0.570 | 0.570 | 0.580 | 0.590 | 0.590 | 0.580 | 0.590 |
| | | 最小値 | 0.40 | 0.42 | 0.38 | 0.45 | 0.40 | 0.41 | 0.40 | 0.38 |
| 尿酸 | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 4.97 | 4.94 | 5.00 | 4.98 | 5.04 | 5.05 | 5.07 | 5.03 |
| | | 標準偏差 | 1.332 | 1.264 | 1.325 | 1.326 | 1.351 | 1.318 | 1.324 | 1.338 |
| | | 最大値 | 10.0 | 8.6 | 8.6 | 9.3 | 8.8 | 9.2 | 8.6 | 8.8 |
| | | 75%点 | 5.70 | 5.90 | 5.80 | 5.90 | 6.00 | 5.90 | 6.00 | 5.90 |
| | | 中央値 | 4.80 | 4.70 | 4.80 | 4.80 | 4.90 | 4.90 | 5.00 | 5.00 |
| | | 25%点 | 4.00 | 4.10 | 4.00 | 4.00 | 4.10 | 4.10 | 4.00 | 3.90 |
| | | 最小値 | 2.0 | 2.2 | 2.4 | 2.1 | 0.4 | 0.6 | 0.7 | 0.5 |
| 総コレステロール | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 212.1 | 207.1 | 210.6 | 211.5 | 207.5 | 204.2 | 205.4 | 209.7 |
| | | 標準偏差 | 33.93 | 31.92 | 32.31 | 33.00 | 34.39 | 34.44 | 34.43 | 35.42 |
| | | 最大値 | 309 | 296 | 295 | 327 | 317 | 334 | 334 | 325 |
| | | 75%点 | 233.0 | 228.0 | 229.0 | 232.0 | 228.0 | 226.5 | 226.0 | 233.0 |
| | | 中央値 | 211.0 | 203.0 | 208.5 | 209.5 | 206.0 | 201.0 | 202.0 | 210.0 |
| | | 25%点 | 189.0 | 187.0 | 188.0 | 187.0 | 184.0 | 180.5 | 181.0 | 185.0 |
| | | 最小値 | 120 | 111 | 114 | 145 | 114 | 110 | 103 | 121 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（5/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| 総ビリルビン | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 0.59 | 0.54 | 0.57 | 0.57 | 0.58 | 0.56 | 0.56 | 0.59 |
| | | 標準偏差 | 0.255 | 0.228 | 0.251 | 0.261 | 0.243 | 0.225 | 0.225 | 0.261 |
| | | 最大値 | 1.5 | 2.0 | 1.7 | 2.2 | 2.1 | 1.8 | 1.5 | 2.6 |
| | | 75%点 | 0.60 | 0.70 | 0.70 | 0.70 | 0.70 | 0.60 | 0.70 | 0.70 |
| | | 中央値 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| | | 25%点 | 0.40 | 0.40 | 0.40 | 0.40 | 0.40 | 0.40 | 0.40 | 0.40 |
| | | 最小値 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.2 | 0.1 |
| AST(GOT) | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 22.5 | 22.1 | 22.3 | 22.2 | 22.5 | 22.9 | 22.5 | 22.5 |
| | | 標準偏差 | 7.00 | 6.17 | 6.55 | 7.48 | 7.63 | 12.12 | 9.09 | 8.77 |
| | | 最大値 | 48 | 44 | 51 | 81 | 71 | 213 | 147 | 117 |
| | | 75%点 | 26.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| | | 中央値 | 21.0 | 21.0 | 21.0 | 21.0 | 21.0 | 21.0 | 21.0 | 21.0 |
| | | 25%点 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| | | 最小値 | 11 | 11 | 10 | 10 | 11 | 10 | 10 | 10 |
| ALT(GPT) | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 22.4 | 21.5 | 20.9 | 21.4 | 20.9 | 21.5 | 20.2 | 20.7 |
| | | 標準偏差 | 13.23 | 11.16 | 10.58 | 11.30 | 11.32 | 12.40 | 10.52 | 11.03 |
| | | 最大値 | 70 | 61 | 57 | 62 | 82 | 127 | 72 | 78 |
| | | 75%点 | 27.0 | 26.0 | 26.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 24.0 | 24.0 |
| | | 中央値 | 18.0 | 19.0 | 18.0 | 18.0 | 18.0 | 19.0 | 17.0 | 18.0 |
| | | 25%点 | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 | 13.0 |
| | | 最小値 | 7 | 6 | 8 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| AL-P | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 222.5 | 223.3 | 224.3 | 221.4 | 223.4 | 222.7 | 222.9 | 226.3 |
| | | 標準偏差 | 66.20 | 70.64 | 67.89 | 68.24 | 65.21 | 64.12 | 64.63 | 66.33 |
| | | 最大値 | 479 | 566 | 462 | 476 | 459 | 435 | 477 | 476 |
| | | 75%点 | 263.0 | 262.0 | 267.0 | 264.0 | 262.0 | 265.0 | 266.0 | 266.0 |
| | | 中央値 | 214.0 | 211.0 | 214.0 | 213.5 | 216.0 | 216.0 | 215.0 | 223.0 |
| | | 25%点 | 175.0 | 175.0 | 178.0 | 173.0 | 174.0 | 174.5 | 175.0 | 174.0 |
| | | 最小値 | 82 | 90 | 90 | 83 | 85 | 84 | 91 | 76 |

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（6/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| LDH | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 173.2 | 171.2 | 171.9 | 173.2 | 174.4 | 171.9 | 173.2 | 173.4 |
| | | 標準偏差 | 29.23 | 33.96 | 29.60 | 31.43 | 32.02 | 34.17 | 34.02 | 33.62 |
| | | 最大値 | 263 | 373 | 277 | 274 | 333 | 349 | 348 | 346 |
| | | 75%点 | 190.0 | 186.0 | 189.0 | 191.0 | 193.0 | 189.0 | 193.0 | 191.0 |
| | | 中央値 | 173.0 | 170.0 | 171.0 | 170.0 | 171.0 | 167.0 | 171.0 | 170.0 |
| | | 25%点 | 153.0 | 149.0 | 152.0 | 150.0 | 152.0 | 148.0 | 149.0 | 150.0 |
| | | 最小値 | 112 | 100 | 113 | 107 | 58 | 65 | 58 | 71 |
| CRP | mg/dL | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 0.146 | 0.080 | 0.092 | 0.063 | 0.106 | 0.110 | 0.088 | 0.118 |
| | | 標準偏差 | 0.6144 | 0.0970 | 0.1703 | 0.0957 | 0.2464 | 0.1428 | 0.1409 | 0.4041 |
| | | 最大値 | 7.44 | 0.83 | 1.38 | 0.97 | 3.55 | 1.28 | 1.65 | 4.73 |
| | | 75%点 | 0.070 | 0.090 | 0.070 | 0.060 | 0.080 | 0.110 | 0.090 | 0.080 |
| | | 中央値 | 0.040 | 0.050 | 0.040 | 0.030 | 0.040 | 0.060 | 0.040 | 0.040 |
| | | 25%点 | 0.020 | 0.030 | 0.020 | 0.020 | 0.030 | 0.030 | 0.030 | 0.030 |
| | | 最小値 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.00 | 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| CK(CPK) | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 109.3 | 103.2 | 109.2 | 105.5 | 123.5 | 107.8 | 124.4 | 106.7 |
| | | 標準偏差 | 64.06 | 53.33 | 66.04 | 51.41 | 198.39 | 58.38 | 219.03 | 51.89 |
| | | 最大値 | 593 | 364 | 531 | 373 | 3188 | 557 | 4375 | 435 |
| | | 75%点 | 124.0 | 116.0 | 125.0 | 124.0 | 130.0 | 127.0 | 131.0 | 125.0 |
| | | 中央値 | 93.0 | 90.0 | 91.0 | 91.0 | 98.0 | 96.0 | 98.0 | 95.0 |
| | | 25%点 | 75.0 | 73.0 | 70.0 | 73.0 | 76.0 | 73.0 | 72.0 | 74.0 |
| | | 最小値 | 38 | 35 | 35 | 31 | 32 | 29 | 28 | 36 |
| Na | mEq/L | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 141.8 | 141.6 | 141.6 | 141.7 | 142.1 | 141.9 | 141.9 | 142.1 |
| | | 標準偏差 | 1.84 | 1.70 | 1.72 | 1.81 | 1.61 | 1.70 | 1.66 | 1.67 |
| | | 最大値 | 147 | 146 | 148 | 146 | 148 | 147 | 148 | 151 |
| | | 75%点 | 143.0 | 143.0 | 143.0 | 143.0 | 143.0 | 143.0 | 143.0 | 143.0 |
| | | 中央値 | 142.0 | 142.0 | 142.0 | 142.0 | 142.0 | 142.0 | 142.0 | 142.0 |
| | | 25%点 | 141.0 | 141.0 | 140.0 | 140.0 | 141.0 | 141.0 | 141.0 | 141.0 |
| | | 最小値 | 136 | 137 | 138 | 136 | 138 | 138 | 137 | 138 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（7/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| K | mEq/L | 被験者数 | 191 | 189 | 189 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 4.16 | 4.22 | 4.21 | 4.17 | 4.15 | 4.22 | 4.23 | 4.22 |
| | | 標準偏差 | 0.346 | 0.320 | 0.358 | 0.316 | 0.337 | 0.324 | 0.341 | 0.331 |
| | | 最大値 | 6.2 | 5.4 | 5.4 | 5.1 | 6.8 | 5.5 | 6.8 | 6.1 |
| | | 75%点 | 4.30 | 4.40 | 4.40 | 4.40 | 4.30 | 4.40 | 4.40 | 4.40 |
| | | 中央値 | 4.10 | 4.20 | 4.20 | 4.20 | 4.10 | 4.20 | 4.20 | 4.20 |
| | | 25%点 | 3.90 | 4.00 | 4.00 | 3.90 | 3.90 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| | | 最小値 | 3.5 | 3.6 | 3.4 | 3.5 | 2.9 | 3.2 | 2.9 | 3.1 |
| Cl | mEq/L | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 428 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 105.1 | 105.2 | 105.1 | 105.3 | 106.1 | 106.0 | 106.0 | 106.3 |
| | | 標準偏差 | 2.29 | 2.22 | 2.33 | 2.19 | 2.38 | 2.49 | 2.43 | 2.43 |
| | | 最大値 | 112 | 111 | 110 | 111 | 114 | 113 | 113 | 115 |
| | | 75%点 | 107.0 | 107.0 | 107.0 | 107.0 | 108.0 | 108.0 | 108.0 | 108.0 |
| | | 中央値 | 105.0 | 105.0 | 105.0 | 105.0 | 106.0 | 106.0 | 106.0 | 106.0 |
| | | 25%点 | 104.0 | 104.0 | 104.0 | 104.0 | 105.0 | 104.0 | 104.0 | 105.0 |
| | | 最小値 | 98 | 100 | 95 | 98 | 98 | 98 | 97 | 99 |
| 尿中アルブミン(クレアチニン換算) | mg/g・CRE | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 17.58 | 14.39 | 19.72 | 18.52 | 15.71 | 13.68 | 15.16 | 15.29 |
| | | 標準偏差 | 42.026 | 29.476 | 58.707 | 47.451 | 27.479 | 20.333 | 36.197 | 27.330 |
| | | 最大値 | 540.0 | 372.0 | 607.0 | 439.0 | 243.0 | 181.0 | 633.0 | 295.0 |
| | | 75%点 | 16.00 | 15.00 | 14.70 | 16.10 | 13.20 | 13.90 | 12.60 | 12.50 |
| | | 中央値 | 7.90 | 7.40 | 7.50 | 7.40 | 8.00 | 7.50 | 7.50 | 8.00 |
| | | 25%点 | 5.40 | 5.10 | 5.20 | 5.00 | 5.40 | 5.10 | 5.30 | 5.50 |
| | | 最小値 | 2.5 | 2.4 | 2.6 | 2.4 | 2.2 | 1.4 | 1.8 | 1.6 |
| NAG | U/L | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 3.07 | 3.09 | 3.32 | 3.38 | 3.14 | 3.42 | 3.51 | 3.44 |
| | | 標準偏差 | 3.109 | 2.502 | 3.033 | 3.161 | 2.604 | 3.392 | 4.379 | 3.170 |
| | | 最大値 | 26.7 | 16.9 | 19.4 | 20.6 | 18.0 | 36.2 | 65.3 | 23.5 |
| | | 75%点 | 3.60 | 4.10 | 4.40 | 4.60 | 4.00 | 4.30 | 4.10 | 4.20 |
| | | 中央値 | 2.30 | 2.30 | 2.40 | 2.20 | 2.50 | 2.50 | 2.40 | 2.60 |
| | | 25%点 | 1.20 | 1.30 | 1.40 | 1.30 | 1.30 | 1.30 | 1.20 | 1.40 |
| | | 最小値 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-4 臨床検査値の基本統計量（8/8）

| 項目 | 単位 | 統計量 | プラセボ | | | | KCB-1D 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 | 投与前 | 投与1週後 | 投与2週後 | 投与4週後 |
| β2-MG | μg/L | 被験者数 | 191 | 189 | 190 | 190 | 429 | 427 | 429 | 429 |
| | | 平均値 | 136.5 | 120.4 | 113.4 | 121.3 | 134.3 | 115.9 | 142.7 | 130.8 |
| | | 標準偏差 | 230.74 | 200.08 | 107.23 | 146.02 | 189.22 | 121.14 | 514.89 | 222.69 |
| | | 最大値 | 2930 | 2370 | 732 | 1390 | 1800 | 1380 | 9760 | 3700 |
| | | 75%点 | 147.0 | 130.0 | 130.0 | 135.0 | 149.0 | 139.0 | 129.0 | 141.0 |
| | | 中央値 | 91.0 | 74.0 | 87.0 | 82.0 | 90.0 | 83.0 | 78.0 | 83.0 |
| | | 25%点 | 51.0 | 43.0 | 45.0 | 49.0 | 53.0 | 48.0 | 48.0 | 51.0 |
| | | 最小値 | 15 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録4. 臨床検査値の評価 併合データの基本統計量

表2.7.4.7-5 臨床検査値の正異判定集計（プラセボ群）

| 項目 | プラセボ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | | | | | | 投与1週後 | | | | | | 投与2週後 | | | | | | 投与4週後 | | | |
| | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） |
| 赤血球数 | 173 | (90.6) | 6 | (3.1) | 12 | (6.3) | 166 | (87.8) | 5 | (2.6) | 18 | (9.5) | 175 | (92.1) | 4 | (2.1) | 11 | (5.8) | 175 | (92.1) | 3 | (1.6) | 12 | (6.3) |
| 白血球数 | 177 | (92.7) | 3 | (1.6) | 11 | (5.8) | 172 | (91.0) | 6 | (3.2) | 11 | (5.8) | 177 | (93.2) | 3 | (1.6) | 10 | (5.3) | 177 | (93.2) | 4 | (2.1) | 9 | (4.7) |
| ヘモグロビン | 173 | (90.6) | 2 | (1.0) | 16 | (8.4) | 169 | (89.4) | 2 | (1.1) | 18 | (9.5) | 171 | (90.0) | 2 | (1.1) | 17 | (8.9) | 172 | (90.5) | 2 | (1.1) | 16 | (8.4) |
| ヘマトクリット | 173 | (90.6) | 11 | (5.8) | 7 | (3.7) | 171 | (90.5) | 9 | (4.8) | 9 | (4.8) | 178 | (93.7) | 8 | (4.2) | 4 | (2.1) | 174 | (91.6) | 11 | (5.8) | 5 | (2.6) |
| 血小板数 | 183 | (95.8) | 7 | (3.7) | 1 | (0.5) | 179 | (94.7) | 9 | (4.8) | 1 | (0.5) | 182 | (95.8) | 6 | (3.2) | 2 | (1.1) | 181 | (95.3) | 8 | (4.2) | 1 | (0.5) |
| 好中球 | 181 | (94.8) | 7 | (3.7) | 3 | (1.6) | 178 | (94.2) | 6 | (3.2) | 5 | (2.6) | 183 | (96.3) | 4 | (2.1) | 3 | (1.6) | 180 | (94.7) | 4 | (2.1) | 6 | (3.2) |
| リンパ球 | 183 | (95.8) | 1 | (0.5) | 7 | (3.7) | 182 | (96.3) | 0 | (0.0) | 7 | (3.7) | 187 | (98.4) | 1 | (0.5) | 2 | (1.1) | 187 | (98.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |
| 単球 | 183 | (95.8) | 8 | (4.2) | 0 | (0.0) | 182 | (96.3) | 7 | (3.7) | 0 | (0.0) | 182 | (95.8) | 8 | (4.2) | 0 | (0.0) | 182 | (95.8) | 8 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| 好酸球 | 175 | (91.6) | 16 | (8.4) | 0 | (0.0) | 168 | (88.9) | 21 | (11.1) | 0 | (0.0) | 170 | (89.5) | 20 | (10.5) | 0 | (0.0) | 166 | (87.4) | 24 | (12.6) | 0 | (0.0) |
| 好塩基球 | 186 | (97.4) | 5 | (2.6) | | | 187 | (98.9) | 2 | (1.1) | | | 189 | (99.5) | 1 | (0.5) | | | 189 | (99.5) | 1 | (0.5) | | |
| 総蛋白 | 181 | (94.8) | 5 | (2.6) | 5 | (2.6) | 182 | (96.3) | 3 | (1.6) | 4 | (2.1) | 181 | (95.8) | 3 | (1.6) | 5 | (2.6) | 182 | (95.8) | 2 | (1.1) | 6 | (3.2) |
| アルブミン | 185 | (96.9) | 3 | (1.6) | 3 | (1.6) | 183 | (96.8) | 1 | (0.5) | 5 | (2.6) | 184 | (96.8) | 1 | (0.5) | 5 | (2.6) | 187 | (98.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |
| BUN | 183 | (95.8) | 8 | (4.2) | 0 | (0.0) | 178 | (94.2) | 11 | (5.8) | 0 | (0.0) | 177 | (93.2) | 13 | (6.8) | 0 | (0.0) | 181 | (95.3) | 9 | (4.7) | 0 | (0.0) |
| クレアチニン | 177 | (92.7) | 6 | (3.1) | 8 | (4.2) | 178 | (94.2) | 5 | (2.6) | 6 | (3.2) | 179 | (94.2) | 4 | (2.1) | 7 | (3.7) | 181 | (95.3) | 3 | (1.6) | 6 | (3.2) |
| 尿酸 | 172 | (90.1) | 15 | (7.9) | 4 | (2.1) | 175 | (92.6) | 11 | (5.8) | 3 | (1.6) | 172 | (90.5) | 14 | (7.4) | 4 | (2.1) | 175 | (92.1) | 11 | (5.8) | 4 | (2.1) |
| 総コレステロール | 113 | (59.2) | 75 | (39.3) | 3 | (1.6) | 124 | (65.6) | 62 | (32.8) | 3 | (1.6) | 128 | (67.4) | 61 | (32.1) | 1 | (0.5) | 114 | (60.0) | 73 | (38.4) | 3 | (1.6) |
| 総ビリルビン | 176 | (92.1) | 15 | (7.9) | 0 | (0.0) | 185 | (97.9) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) | 180 | (94.7) | 10 | (5.3) | 0 | (0.0) | 178 | (93.7) | 11 | (5.8) | 1 | (0.5) |
| AST(GOT) | 186 | (97.4) | 5 | (2.6) | 0 | (0.0) | 185 | (97.9) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) | 186 | (98.4) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) | 188 | (98.9) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) |
| ALT(GPT) | 173 | (90.6) | 18 | (9.4) | 0 | (0.0) | 174 | (92.1) | 15 | (7.9) | 0 | (0.0) | 175 | (92.6) | 14 | (7.4) | 0 | (0.0) | 178 | (93.7) | 12 | (6.3) | 0 | (0.0) |
| AL-P | 182 | (95.3) | 5 | (2.6) | 4 | (2.1) | 173 | (91.5) | 10 | (5.3) | 6 | (3.2) | 176 | (93.1) | 8 | (4.2) | 5 | (2.6) | 177 | (93.2) | 8 | (4.2) | 5 | (2.6) |
| LDH | 188 | (98.4) | 2 | (1.0) | 1 | (0.5) | 179 | (94.7) | 7 | (3.7) | 3 | (1.6) | 184 | (97.4) | 4 | (2.1) | 1 | (0.5) | 185 | (97.4) | 3 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| CRP | 174 | (91.1) | 17 | (8.9) | | | 182 | (96.3) | 7 | (3.7) | | | 177 | (93.2) | 13 | (6.8) | | | 185 | (97.4) | 5 | (2.6) | | |
| CK(CPK) | 177 | (92.7) | 11 | (5.8) | 3 | (1.6) | 179 | (94.7) | 9 | (4.8) | 1 | (0.5) | 171 | (90.0) | 17 | (8.9) | 2 | (1.1) | 174 | (91.6) | 13 | (6.8) | 3 | (1.6) |
| Na | 191 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 189 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 189 | (99.5) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 190 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| K | 187 | (97.9) | 2 | (1.0) | 2 | (1.0) | 185 | (97.9) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) | 181 | (95.8) | 6 | (3.2) | 2 | (1.1) | 187 | (98.4) | 1 | (0.5) | 2 | (1.1) |
| Cl | 186 | (97.4) | 5 | (2.6) | 0 | (0.0) | 185 | (97.9) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) | 185 | (97.4) | 4 | (2.1) | 1 | (0.5) | 187 | (98.4) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 尿蛋白 | 186 | (97.4) | 5 | (2.6) | | | 188 | (99.5) | 1 | (0.5) | | | 186 | (97.9) | 4 | (2.1) | | | 186 | (98.4) | 3 | (1.6) | | |
| 尿糖 | 188 | (98.4) | 3 | (1.6) | | | 185 | (97.9) | 4 | (2.1) | | | 190 | (100.0) | 0 | (0.0) | | | 184 | (97.4) | 5 | (2.6) | | |
| ウロビリノーゲン | 190 | (99.5) | 1 | (0.5) | | | 189 | (100.0) | 0 | (0.0) | | | 190 | (100.0) | 0 | (0.0) | | | 188 | (99.5) | 1 | (0.5) | | |
| 尿中アルブミン(クレアチニン換算) | 110 | (57.6) | 81 | (42.4) | | | 118 | (62.4) | 71 | (37.6) | | | 119 | (62.6) | 71 | (37.4) | | | 120 | (63.2) | 70 | (36.8) | | |
| NAG | 179 | (93.7) | 12 | (6.3) | | | 174 | (92.1) | 15 | (7.9) | | | 171 | (90.0) | 19 | (10.0) | | | 169 | (88.9) | 21 | (11.1) | | |
| β2-MG | 164 | (85.9) | 27 | (14.1) | | | 171 | (90.5) | 18 | (9.5) | | | 173 | (91.1) | 17 | (8.9) | | | 170 | (89.5) | 20 | (10.5) | | |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録3. 臨床検査値の評価 併合データの正異判定集計（プラセボ）

表2.7.4.7-5 臨床検査値の正異判定集計（KCB-1D 0.3%群）

| 項目 | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | | | | | | 投与1週後 | | | | | | 投与2週後 | | | | | | 投与4週後 | | | | | |
| | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） | 正常 | （%） | 高値 | （%） | 低値 | （%） |
| 赤血球数 | 403 | (93.9) | 10 | (2.3) | 16 | (3.7) | 400 | (93.7) | 7 | (1.6) | 20 | (4.7) | 403 | (93.9) | 4 | (0.9) | 22 | (5.1) | 403 | (93.9) | 8 | (1.9) | 18 | (4.2) |
| 白血球数 | 395 | (92.1) | 9 | (2.1) | 25 | (5.8) | 394 | (92.3) | 7 | (1.6) | 26 | (6.1) | 397 | (92.5) | 11 | (2.6) | 21 | (4.9) | 395 | (92.1) | 10 | (2.3) | 24 | (5.6) |
| ヘモグロビン | 399 | (93.0) | 6 | (1.4) | 24 | (5.6) | 393 | (92.0) | 5 | (1.2) | 29 | (6.8) | 393 | (91.6) | 5 | (1.2) | 31 | (7.2) | 398 | (92.8) | 6 | (1.4) | 25 | (5.8) |
| ヘマトクリット | 404 | (94.2) | 23 | (5.4) | 2 | (0.5) | 403 | (94.4) | 19 | (4.4) | 5 | (1.2) | 411 | (95.8) | 14 | (3.3) | 4 | (0.9) | 401 | (93.5) | 22 | (5.1) | 6 | (1.4) |
| 血小板数 | 419 | (97.7) | 7 | (1.6) | 3 | (0.7) | 416 | (97.4) | 9 | (2.1) | 2 | (0.5) | 418 | (97.4) | 9 | (2.1) | 2 | (0.5) | 419 | (97.7) | 9 | (2.1) | 1 | (0.2) |
| 好中球 | 416 | (97.0) | 7 | (1.6) | 6 | (1.4) | 411 | (96.3) | 8 | (1.9) | 8 | (1.9) | 418 | (97.4) | 9 | (2.1) | 2 | (0.5) | 411 | (95.8) | 11 | (2.6) | 7 | (1.6) |
| リンパ球 | 424 | (98.8) | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) | 422 | (98.8) | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) | 423 | (98.6) | 0 | (0.0) | 6 | (1.4) | 421 | (98.1) | 0 | (0.0) | 8 | (1.9) |
| 単球 | 406 | (94.6) | 22 | (5.1) | 1 | (0.2) | 411 | (96.3) | 16 | (3.7) | 0 | (0.0) | 413 | (96.3) | 16 | (3.7) | 0 | (0.0) | 411 | (95.8) | 18 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| 好酸球 | 398 | (92.8) | 31 | (7.2) | 0 | (0.0) | 395 | (92.5) | 32 | (7.5) | 0 | (0.0) | 400 | (93.2) | 29 | (6.8) | 0 | (0.0) | 393 | (91.6) | 36 | (8.4) | 0 | (0.0) |
| 好塩基球 | 424 | (98.8) | 5 | (1.2) | | | 422 | (98.8) | 5 | (1.2) | | | 425 | (99.1) | 4 | (0.9) | | | 424 | (98.8) | 5 | (1.2) | | |
| 総蛋白 | 406 | (94.6) | 3 | (0.7) | 20 | (4.7) | 402 | (93.9) | 4 | (0.9) | 22 | (5.1) | 404 | (94.2) | 8 | (1.9) | 17 | (4.0) | 406 | (94.6) | 11 | (2.6) | 12 | (2.8) |
| アルブミン | 422 | (98.4) | 1 | (0.2) | 6 | (1.4) | 415 | (97.0) | 2 | (0.5) | 11 | (2.6) | 417 | (97.2) | 2 | (0.5) | 10 | (2.3) | 423 | (98.6) | 0 | (0.0) | 6 | (1.4) |
| BUN | 409 | (95.3) | 19 | (4.4) | 1 | (0.2) | 396 | (92.5) | 29 | (6.8) | 3 | (0.7) | 406 | (94.6) | 22 | (5.1) | 1 | (0.2) | 404 | (94.2) | 23 | (5.4) | 2 | (0.5) |
| クレアチニン | 395 | (92.1) | 20 | (4.7) | 14 | (3.3) | 395 | (92.3) | 25 | (5.8) | 8 | (1.9) | 390 | (90.9) | 26 | (6.1) | 13 | (3.0) | 398 | (92.8) | 19 | (4.4) | 12 | (2.8) |
| 尿酸 | 388 | (90.4) | 36 | (8.4) | 5 | (1.2) | 383 | (89.5) | 37 | (8.6) | 8 | (1.9) | 384 | (89.5) | 38 | (8.9) | 7 | (1.6) | 386 | (90.0) | 34 | (7.9) | 9 | (2.1) |
| 総コレステロール | 276 | (64.3) | 141 | (32.9) | 12 | (2.8) | 280 | (65.4) | 131 | (30.6) | 17 | (4.0) | 283 | (66.0) | 132 | (30.8) | 14 | (3.3) | 262 | (61.1) | 153 | (35.7) | 14 | (3.3) |
| 総ビリルビン | 416 | (97.0) | 12 | (2.8) | 1 | (0.2) | 414 | (96.7) | 11 | (2.6) | 3 | (0.7) | 414 | (96.5) | 15 | (3.5) | 0 | (0.0) | 405 | (94.4) | 21 | (4.9) | 3 | (0.7) |
| AST(GOT) | 414 | (96.5) | 15 | (3.5) | 0 | (0.0) | 414 | (96.7) | 14 | (3.3) | 0 | (0.0) | 420 | (97.9) | 9 | (2.1) | 0 | (0.0) | 420 | (97.9) | 9 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| ALT(GPT) | 398 | (92.8) | 31 | (7.2) | 0 | (0.0) | 398 | (93.0) | 30 | (7.0) | 0 | (0.0) | 407 | (94.9) | 22 | (5.1) | 0 | (0.0) | 402 | (93.7) | 27 | (6.3) | 0 | (0.0) |
| AL-P | 414 | (96.5) | 12 | (2.8) | 3 | (0.7) | 410 | (95.8) | 12 | (2.8) | 6 | (1.4) | 415 | (96.7) | 9 | (2.1) | 5 | (1.2) | 406 | (94.6) | 15 | (3.5) | 8 | (1.9) |
| LDH | 414 | (96.5) | 12 | (2.8) | 3 | (0.7) | 411 | (96.0) | 12 | (2.8) | 5 | (1.2) | 410 | (95.6) | 13 | (3.0) | 6 | (1.4) | 412 | (96.0) | 14 | (3.3) | 3 | (0.7) |
| CRP | 397 | (92.5) | 32 | (7.5) | | | 391 | (91.4) | 37 | (8.6) | | | 406 | (94.6) | 23 | (5.4) | | | 406 | (94.6) | 23 | (5.4) | | |
| CK(CPK) | 389 | (90.7) | 27 | (6.3) | 13 | (3.0) | 391 | (91.4) | 23 | (5.4) | 14 | (3.3) | 379 | (88.3) | 40 | (9.3) | 10 | (2.3) | 389 | (90.7) | 29 | (6.8) | 11 | (2.6) |
| Na | 428 | (99.8) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 428 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 428 | (99.8) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 428 | (99.8) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| K | 419 | (97.7) | 5 | (1.2) | 5 | (1.2) | 421 | (98.4) | 4 | (0.9) | 3 | (0.7) | 421 | (98.1) | 7 | (1.6) | 1 | (0.2) | 420 | (97.9) | 4 | (0.9) | 5 | (1.2) |
| Cl | 402 | (93.7) | 27 | (6.3) | 0 | (0.0) | 402 | (93.9) | 26 | (6.1) | 0 | (0.0) | 401 | (93.5) | 27 | (6.3) | 1 | (0.2) | 390 | (90.9) | 39 | (9.1) | 0 | (0.0) |
| 尿蛋白 | 421 | (98.4) | 7 | (1.6) | | | 425 | (99.8) | 1 | (0.2) | | | 425 | (99.1) | 4 | (0.9) | | | 425 | (99.1) | 4 | (0.9) | | |
| 尿糖 | 411 | (96.0) | 17 | (4.0) | | | 416 | (97.7) | 10 | (2.3) | | | 422 | (98.4) | 7 | (1.6) | | | 418 | (97.4) | 11 | (2.6) | | |
| ウロビリノーゲン | 427 | (99.8) | 1 | (0.2) | | | 425 | (99.8) | 1 | (0.2) | | | 426 | (99.3) | 3 | (0.7) | | | 427 | (99.5) | 2 | (0.5) | | |
| 尿中アルブミン(クレアチニン換算) | 275 | (64.1) | 154 | (35.9) | | | 268 | (62.8) | 159 | (37.2) | | | 276 | (64.3) | 153 | (35.7) | | | 274 | (63.9) | 155 | (36.1) | | |
| NAG | 400 | (93.2) | 29 | (6.8) | | | 383 | (89.7) | 44 | (10.3) | | | 380 | (88.6) | 49 | (11.4) | | | 385 | (89.7) | 44 | (10.3) | | |
| β2-MG | 382 | (89.0) | 47 | (11.0) | | | 385 | (90.2) | 42 | (9.8) | | | 393 | (91.6) | 36 | (8.4) | | | 383 | (89.3) | 46 | (10.7) | | |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録3. 臨床検査値の評価 併合データの正異判定集計（KCB-1D 0.3%）

表2.7.4.7-6 臨床検査値の定性値集計（プラセボ群）

| 項目 | 週 | プラセボ | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | (%) | ± | (%) | 1+ | (%) | 2+ | (%) | 3+ | (%) |
| 尿蛋白 | 投与前 | 181 | (94.8) | 5 | (2.6) | 4 | (2.1) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) |
| | 投与1週後 | 180 | (95.2) | 8 | (4.2) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与2週後 | 182 | (95.8) | 4 | (2.1) | 2 | (1.1) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) |
| | 投与4週後 | 173 | (91.5) | 13 | (6.9) | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) |
| 尿糖 | 投与前 | 187 | (97.9) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 2 | (1.0) | 1 | (0.5) |
| | 投与1週後 | 182 | (96.3) | 3 | (1.6) | 1 | (0.5) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| | 投与2週後 | 185 | (97.4) | 5 | (2.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与4週後 | 182 | (96.3) | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| ウロビリノーゲン | 投与前 | | | 190 | (99.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) |
| | 投与1週後 | | | 189 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与2週後 | | | 190 | (100.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与4週後 | | | 188 | (99.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録5. 臨床検査値の評価 併合データの定性値集計（プラセボ）

表2.7.4.7-6 臨床検査値の定性値集計（KCB-1D 0.3%群）

| 項目 | 週 | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | - | (%) | ± | (%) | 1+ | (%) | 2+ | (%) | 3+ | (%) |
| 尿蛋白 | 投与前 | 401 | (93.7) | 20 | (4.7) | 7 | (1.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与1週後 | 403 | (94.6) | 22 | (5.2) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与2週後 | 397 | (92.5) | 28 | (6.5) | 4 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与4週後 | 387 | (90.2) | 38 | (8.9) | 4 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 尿糖 | 投与前 | 407 | (95.1) | 4 | (0.9) | 7 | (1.6) | 2 | (0.5) | 8 | (1.9) |
| | 投与1週後 | 408 | (95.8) | 8 | (1.9) | 3 | (0.7) | 3 | (0.7) | 4 | (0.9) |
| | 投与2週後 | 413 | (96.3) | 9 | (2.1) | 2 | (0.5) | 2 | (0.5) | 3 | (0.7) |
| | 投与4週後 | 417 | (97.2) | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) | 3 | (0.7) | 4 | (0.9) |
| ウロビリノーゲン | 投与前 | | | 427 | (99.8) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与1週後 | | | 425 | (99.8) | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与2週後 | | | 426 | (99.3) | 3 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| | 投与4週後 | | | 427 | (99.5) | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録5. 臨床検査値の評価 併合データの定性値集計（KCB-1D 0.3%）

表2.7.4.7-7 臨床検査値のグレード分類シフトテーブル（1/4）

| 項目 | 投与群 | 投与前 | 投与1週後 | | | | 投与2週後 | | | | 投与4週後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
| 赤血球数 | プラセボ | 正常 | 189 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 427 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数 | プラセボ | 正常 | 161 | 5 | 0 | 0 | 163 | 4 | 0 | 0 | 159 | 8 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 10 | 10 | 1 | 0 | 10 | 8 | 3 | 0 | 9 | 12 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 362 | 19 | 0 | 0 | 360 | 23 | 0 | 0 | 369 | 14 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 12 | 27 | 4 | 0 | 16 | 25 | 2 | 0 | 14 | 26 | 3 | 0 |
| | | グレード2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン | プラセボ | 正常 | 184 | 1 | 0 | 0 | 185 | 1 | 0 | 0 | 185 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 416 | 3 | 0 | 0 | 419 | 2 | 0 | 0 | 419 | 2 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数 | プラセボ | 正常 | 188 | 0 | 0 | 0 | 189 | 0 | 0 | 0 | 189 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 426 | 1 | 0 | 0 | 428 | 1 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

#1 血液の顆粒球のグレードに準じて分類

#2 腎臓のグレードに準じて分類

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録6. 臨床検査値の評価 併合データのグレード分類シフトテーブル

表2.7.4.7-7 臨床検査値のグレード分類シフトテーブル（2/4）

| 項目 | 投与群 | 投与前 | 投与1週後 | | | | 投与2週後 | | | | 投与4週後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
| 好中球数(顆粒球)[#1] | プラセボ | 正常 | 162 | 8 | 1 | 0 | 164 | 7 | 1 | 0 | 164 | 8 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 4 | 6 | 5 | 1 | 6 | 7 | 2 | 1 | 6 | 6 | 4 | 0 |
| | | グレード2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 368 | 24 | 3 | 0 | 375 | 21 | 1 | 0 | 383 | 12 | 2 | 0 |
| | | グレード1 | 6 | 17 | 5 | 0 | 9 | 16 | 3 | 0 | 10 | 15 | 3 | 0 |
| | | グレード2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| BUN | プラセボ | 正常 | 173 | 6 | 2 | 0 | 172 | 9 | 1 | 0 | 175 | 7 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 4 | 3 | 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| | | グレード2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 383 | 21 | 0 | 0 | 390 | 14 | 1 | 0 | 384 | 20 | 1 | 0 |
| | | グレード1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 9 | 11 | 0 | 0 | 14 | 6 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クレアチニン | プラセボ | 正常 | 180 | 3 | 0 | 0 | 183 | 1 | 0 | 0 | 184 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 4 | 2 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 397 | 11 | 0 | 0 | 397 | 12 | 0 | 0 | 401 | 8 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 6 | 14 | 0 | 0 | 6 | 14 | 0 | 0 | 9 | 11 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | プラセボ | 正常 | 188 | 1 | 0 | 0 | 188 | 2 | 0 | 0 | 189 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 425 | 0 | 0 | 0 | 426 | 0 | 0 | 0 | 423 | 3 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

#1 血液の顆粒球のグレードに準じて分類

#2 腎臓のグレードに準じて分類

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録6. 臨床検査値の評価 併合データのグレード分類シフトテーブル

表2.7.4.7-7 臨床検査値のグレード分類シフトテーブル（3/4）

| 項目 | 投与群 | 投与前 | 投与1週後 | | | | 投与2週後 | | | | 投与4週後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
| AST(GOT) | プラセボ | 正常 | 189 | 0 | 0 | 0 | 188 | 1 | 0 | 0 | 188 | 2 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 418 | 5 | 0 | 0 | 422 | 1 | 1 | 0 | 424 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT(GPT) | プラセボ | 正常 | 175 | 0 | 0 | 0 | 174 | 1 | 0 | 0 | 173 | 3 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 8 | 6 | 0 | 0 | 12 | 2 | 0 | 0 | 10 | 4 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 408 | 7 | 1 | 0 | 412 | 5 | 0 | 0 | 410 | 7 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 4 | 8 | 0 | 0 | 6 | 6 | 0 | 0 | 6 | 6 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AL-P | プラセボ | 正常 | 187 | 0 | 0 | 0 | 186 | 1 | 0 | 0 | 187 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 426 | 0 | 0 | 0 | 427 | 0 | 0 | 0 | 426 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| LDH | プラセボ | 正常 | 188 | 1 | 0 | 0 | 189 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 428 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

#1 血液の顆粒球のグレードに準じて分類

#2 腎臓のグレードに準じて分類

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録6. 臨床検査値の評価 併合データのグレード分類シフトテーブル

表2.7.4.7-7 臨床検査値のグレード分類シフトテーブル（4/4）

| 項目 | 投与群 | 投与前 | 投与1週後 | | | | 投与2週後 | | | | 投与4週後 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | 正常 | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
| Na(上昇) | プラセボ | 正常 | 189 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 428 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 | 428 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Na(低下) | プラセボ | 正常 | 189 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 | 190 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 428 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 | 429 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| K[#2] | プラセボ | 正常 | 182 | | 4 | 0 | 178 | | 8 | 0 | 183 | | 4 | 0 |
| | | グレード1 | | | | | | | | | | | | |
| | | グレード2 | 2 | | 0 | 0 | 2 | | 0 | 0 | 2 | | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | | 1 | 0 | 1 | | 0 | 0 | 1 | | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 413 | | 8 | 1 | 414 | | 9 | 0 | 415 | | 8 | 0 |
| | | グレード1 | | | | | | | | | | | | |
| | | グレード2 | 4 | | 0 | 0 | 4 | | 0 | 0 | 3 | | 0 | 1 |
| | | グレード3 | 2 | | 0 | 0 | 1 | | 0 | 1 | 2 | | 0 | 0 |
| 尿蛋白 | プラセボ | 正常 | 184 | 0 | 0 | 0 | 182 | 2 | 1 | 0 | 183 | 0 | 1 | 0 |
| | | グレード1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | KCB-1D 0.3% | 正常 | 417 | 1 | 0 | 0 | 418 | 3 | 0 | 0 | 417 | 4 | 0 | 0 |
| | | グレード1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | グレード3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

#1 血液の顆粒球のグレードに準じて分類

#2 腎臓のグレードに準じて分類

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録6. 臨床検査値の評価 併合データのグレード分類シフトテーブル

表2.7.4.7-8 臨床検査値の正異判定シフトテーブル（1/3）

| 項目 | 投与前 | プラセボ | | | | | | | | | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | |
| | | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 |
| 赤血球数 | 正常 | 162 | 2 | 7 | 169 | 1 | 2 | 168 | 1 | 3 | 389 | 2 | 10 | 393 | 1 | 9 | 389 | 5 | 9 |
| | 高値 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 4 | 2 | 0 | 5 | 5 | 0 | 7 | 3 | 0 | 7 | 3 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 11 | 3 | 0 | 9 | 3 | 0 | 9 | 6 | 0 | 10 | 3 | 0 | 13 | 7 | 0 | 9 |
| 白血球数 | 正常 | 167 | 4 | 4 | 168 | 2 | 6 | 171 | 2 | 3 | 376 | 4 | 13 | 376 | 9 | 10 | 378 | 7 | 10 |
| | 高値 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 6 | 3 | 0 | 7 | 2 | 0 | 6 | 3 | 0 |
| | 低値 | 4 | 0 | 7 | 7 | 0 | 4 | 5 | 0 | 6 | 12 | 0 | 13 | 14 | 0 | 11 | 11 | 0 | 14 |
| ヘモグロビン | 正常 | 166 | 1 | 4 | 169 | 1 | 2 | 167 | 2 | 3 | 386 | 2 | 9 | 382 | 2 | 15 | 384 | 4 | 11 |
| | 高値 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| | 低値 | 2 | 0 | 14 | 1 | 0 | 15 | 3 | 0 | 13 | 4 | 0 | 20 | 8 | 0 | 16 | 10 | 0 | 14 |
| ヘマトクリット | 正常 | 165 | 3 | 3 | 169 | 3 | 0 | 165 | 5 | 2 | 392 | 7 | 3 | 397 | 4 | 3 | 390 | 9 | 5 |
| | 高値 | 5 | 6 | 0 | 6 | 5 | 0 | 5 | 6 | 0 | 11 | 12 | 0 | 13 | 10 | 0 | 10 | 13 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 6 | 3 | 0 | 4 | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 血小板数 | 正常 | 178 | 3 | 0 | 179 | 2 | 1 | 178 | 4 | 0 | 413 | 3 | 1 | 413 | 4 | 2 | 415 | 3 | 1 |
| | 高値 | 1 | 6 | 0 | 3 | 4 | 0 | 3 | 4 | 0 | 1 | 6 | 0 | 2 | 5 | 0 | 1 | 6 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 好中球 | 正常 | 171 | 4 | 4 | 173 | 4 | 3 | 173 | 3 | 4 | 400 | 7 | 7 | 407 | 7 | 2 | 401 | 9 | 6 |
| | 高値 | 5 | 2 | 0 | 7 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 6 | 1 | 0 | 5 | 2 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| | 低値 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 5 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 5 | 0 | 1 |
| リンパ球 | 正常 | 176 | 0 | 5 | 180 | 1 | 1 | 179 | 0 | 3 | 418 | 1 | 3 | 419 | 0 | 5 | 418 | 0 | 6 |
| | 高値 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 低値 | 5 | 0 | 2 | 6 | 0 | 1 | 7 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| 単球 | 正常 | 174 | 7 | 0 | 175 | 7 | 0 | 175 | 7 | 0 | 396 | 9 | 0 | 396 | 10 | 0 | 394 | 12 | 0 |
| | 高値 | 8 | 0 | 0 | 7 | 1 | 0 | 7 | 1 | 0 | 14 | 7 | 0 | 17 | 5 | 0 | 16 | 6 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 好酸球 | 正常 | 162 | 12 | 0 | 165 | 9 | 0 | 160 | 14 | 0 | 388 | 9 | 0 | 390 | 8 | 0 | 384 | 14 | 0 |
| | 高値 | 6 | 9 | 0 | 5 | 11 | 0 | 6 | 10 | 0 | 7 | 23 | 0 | 10 | 21 | 0 | 9 | 22 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好塩基球 | 正常 | 184 | 0 | | 185 | 0 | | 185 | 0 | | 418 | 4 | | 422 | 2 | | 421 | 3 | |
| | 高値 | 3 | 2 | | 4 | 1 | | 4 | 1 | | 4 | 1 | | 3 | 2 | | 3 | 2 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総蛋白 | 正常 | 175 | 1 | 3 | 175 | 2 | 2 | 175 | 1 | 4 | 387 | 2 | 16 | 391 | 5 | 10 | 390 | 9 | 7 |
| | 高値 | 3 | 2 | 0 | 4 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| | 低値 | 4 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 2 | 14 | 0 | 6 | 13 | 0 | 7 | 15 | 0 | 5 |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録7. 臨床検査値の評価 併合データ正異判定シフトテーブル

表2.7.4.7-8 臨床検査値の正異判定シフトテーブル（2/3）

| 項目 | 投与前 | プラセボ | | | | | | | | | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | |
| | | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 |
| アルブミン | 正常 | 180 | 0 | 3 | 180 | 0 | 4 | 183 | 0 | 1 | 410 | 2 | 9 | 411 | 2 | 9 | 418 | 0 | 4 |
| | 高値 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 2 | 5 | 0 | 1 | 4 | 0 | 2 |
| BUN | 正常 | 173 | 8 | 0 | 172 | 10 | 0 | 175 | 7 | 0 | 387 | 18 | 3 | 396 | 12 | 1 | 390 | 18 | 1 |
| | 高値 | 5 | 3 | 0 | 5 | 3 | 0 | 6 | 2 | 0 | 8 | 11 | 0 | 9 | 10 | 0 | 14 | 5 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| クレアチニン | 正常 | 171 | 3 | 1 | 173 | 1 | 2 | 175 | 0 | 1 | 381 | 11 | 2 | 378 | 12 | 5 | 382 | 8 | 5 |
| | 高値 | 4 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 0 | 6 | 14 | 0 | 6 | 14 | 0 | 9 | 11 | 0 |
| | 低値 | 3 | 0 | 5 | 3 | 0 | 5 | 3 | 0 | 5 | 8 | 0 | 6 | 6 | 0 | 8 | 7 | 0 | 7 |
| 尿酸 | 正常 | 167 | 3 | 0 | 166 | 3 | 2 | 166 | 3 | 2 | 372 | 11 | 4 | 371 | 13 | 4 | 372 | 10 | 6 |
| | 高値 | 7 | 8 | 0 | 4 | 11 | 0 | 7 | 8 | 0 | 10 | 26 | 0 | 11 | 25 | 0 | 12 | 24 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 3 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 | 3 | 2 | 0 | 3 |
| 総コレステロール | 正常 | 103 | 8 | 1 | 103 | 9 | 0 | 92 | 18 | 2 | 243 | 24 | 8 | 242 | 27 | 7 | 233 | 37 | 6 |
| | 高値 | 20 | 54 | 0 | 23 | 52 | 0 | 20 | 55 | 0 | 34 | 107 | 0 | 36 | 105 | 0 | 25 | 116 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 9 | 5 | 0 | 7 | 4 | 0 | 8 |
| 総ビリルビン | 正常 | 173 | 1 | 0 | 172 | 3 | 0 | 170 | 4 | 1 | 406 | 6 | 3 | 407 | 9 | 0 | 402 | 12 | 2 |
| | 高値 | 12 | 3 | 0 | 8 | 7 | 0 | 8 | 7 | 0 | 7 | 5 | 0 | 6 | 6 | 0 | 3 | 9 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| AST(GOT) | 正常 | 182 | 3 | 0 | 182 | 2 | 0 | 184 | 1 | 0 | 408 | 5 | 0 | 412 | 2 | 0 | 412 | 2 | 0 |
| | 高値 | 3 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 6 | 9 | 0 | 8 | 7 | 0 | 8 | 7 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT(GPT) | 正常 | 165 | 6 | 0 | 167 | 4 | 0 | 165 | 7 | 0 | 388 | 9 | 0 | 392 | 6 | 0 | 389 | 9 | 0 |
| | 高値 | 9 | 9 | 0 | 8 | 10 | 0 | 13 | 5 | 0 | 10 | 21 | 0 | 15 | 16 | 0 | 13 | 18 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AL-P | 正常 | 172 | 5 | 3 | 174 | 4 | 2 | 176 | 3 | 2 | 404 | 6 | 3 | 408 | 4 | 2 | 401 | 8 | 5 |
| | 高値 | 0 | 5 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 5 | 0 | 6 | 6 | 0 | 7 | 5 | 0 | 5 | 7 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| LDH | 正常 | 176 | 7 | 3 | 182 | 4 | 0 | 182 | 3 | 2 | 406 | 5 | 2 | 404 | 6 | 4 | 406 | 7 | 1 |
| | 高値 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 5 | 7 | 0 | 5 | 7 | 0 | 5 | 7 | 0 |
| | 低値 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| CRP | 正常 | 171 | 3 | | 164 | 9 | | 171 | 2 | | 372 | 24 | | 381 | 16 | | 383 | 14 | |
| | 高値 | 11 | 4 | | 13 | 4 | | 14 | 3 | | 19 | 13 | | 25 | 7 | | 23 | 9 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録7. 臨床検査値の評価 併合データ正異判定シフトテーブル

表2.7.4.7-8 臨床検査値の正異判定シフトテーブル（3/3）

| 項目 | 投与前 | プラセボ | | | | | | | | | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | | 投与1週後 | | | 投与2週後 | | | 投与4週後 | | |
| | | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 | 正常 | 高値 | 低値 |
| CK(CPK) | 正常 | 172 | 4 | 0 | 164 | 11 | 1 | 167 | 7 | 2 | 370 | 12 | 6 | 361 | 26 | 2 | 371 | 14 | 4 |
| | 高値 | 5 | 5 | 0 | 5 | 6 | 0 | 5 | 6 | 0 | 16 | 11 | 0 | 13 | 14 | 0 | 12 | 15 | 0 |
| | 低値 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 5 | 0 | 8 | 5 | 0 | 8 | 6 | 0 | 7 |
| Na | 正常 | 189 | 0 | 0 | 189 | 1 | 0 | 190 | 0 | 0 | 427 | 0 | 0 | 427 | 1 | 0 | 427 | 1 | 0 |
| | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| K | 正常 | 181 | 4 | 0 | 177 | 6 | 2 | 183 | 1 | 2 | 412 | 4 | 2 | 413 | 6 | 0 | 413 | 3 | 3 |
| | 高値 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| | 低値 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 |
| Cl | 正常 | 182 | 2 | 0 | 182 | 2 | 1 | 183 | 2 | 0 | 382 | 19 | 0 | 380 | 21 | 1 | 372 | 30 | 0 |
| | 高値 | 3 | 2 | 0 | 3 | 2 | 0 | 4 | 1 | 0 | 20 | 7 | 0 | 21 | 6 | 0 | 18 | 9 | 0 |
| | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白 | 正常 | 184 | 0 | | 182 | 3 | | 183 | 1 | | 417 | 1 | | 418 | 3 | | 417 | 4 | |
| | 高値 | 4 | 1 | | 4 | 1 | | 3 | 2 | | 7 | 0 | | 6 | 1 | | 7 | 0 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿糖 | 正常 | 183 | 3 | | 187 | 0 | | 183 | 3 | | 403 | 5 | | 409 | 2 | | 405 | 6 | |
| | 高値 | 2 | 1 | | 3 | 0 | | 1 | 2 | | 12 | 5 | | 12 | 5 | | 12 | 5 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ウロビリノーゲン | 正常 | 188 | 0 | | 189 | 0 | | 187 | 1 | | 423 | 1 | | 424 | 3 | | 425 | 2 | |
| | 高値 | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 1 | 0 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿中アルブミン(クレアチニン換算) | 正常 | 97 | 12 | | 97 | 13 | | 98 | 12 | | 224 | 49 | | 232 | 43 | | 231 | 44 | |
| | 高値 | 21 | 59 | | 22 | 58 | | 22 | 58 | | 44 | 110 | | 44 | 110 | | 43 | 111 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NAG | 正常 | 170 | 9 | | 168 | 10 | | 164 | 14 | | 370 | 28 | | 370 | 30 | | 371 | 29 | |
| | 高値 | 4 | 6 | | 3 | 9 | | 5 | 7 | | 13 | 16 | | 10 | 19 | | 14 | 15 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| β2-MG | 正常 | 154 | 9 | | 156 | 7 | | 151 | 12 | | 362 | 18 | | 362 | 20 | | 359 | 23 | |
| | 高値 | 17 | 9 | | 17 | 10 | | 19 | 8 | | 23 | 24 | | 31 | 16 | | 24 | 23 | |
| | 低値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Source：5.3.5.3-2-(1)-付録7. 臨床検査値の評価 併合データ正異判定シフトテーブル

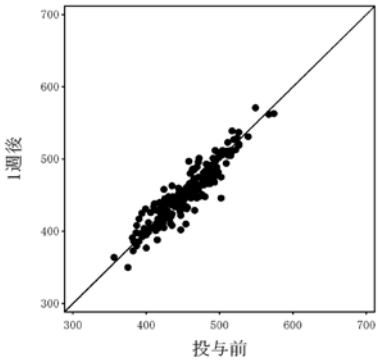
表2.7.4.7-9 臨床検査値の定性値シフトテーブル

| 項目 | 投与前 | プラセボ | | | | | | | | | | | | | | | KCB-1D 0.3% | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与1週後 | | | | | 投与2週後 | | | | | 投与4週後 | | | | | 投与1週後 | | | | | 投与2週後 | | | | | 投与4週後 | | | | |
| | | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ | - | ± | 1+ | 2+ | 3+ |
| 尿蛋白 | - | 173 | 6 | 0 | 0 | 0 | 174 | 3 | 2 | 1 | 0 | 168 | 10 | 0 | 1 | 0 | 381 | 17 | 0 | 0 | 0 | 378 | 21 | 2 | 0 | 0 | 368 | 31 | 2 | 0 | 0 |
| | ± | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16 | 3 | 1 | 0 | 0 | 13 | 6 | 1 | 0 | 0 | 13 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| | 1+ | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 2+ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿糖 | - | 180 | 3 | 0 | 2 | 0 | 183 | 3 | 0 | 0 | 0 | 181 | 2 | 1 | 1 | 0 | 393 | 6 | 2 | 2 | 1 | 399 | 6 | 2 | 0 | 0 | 400 | 1 | 3 | 2 | 1 |
| | ± | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 1+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 2+ | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3+ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| ウロビリノーゲン | ± | | 188 | 0 | 0 | 0 | | 189 | 0 | 0 | 0 | | 187 | 0 | 1 | 0 | | 423 | 1 | 0 | 0 | | 424 | 3 | 0 | 0 | | 425 | 2 | 0 | 0 |
| | 1+ | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2+ | | 1 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3+ | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 |

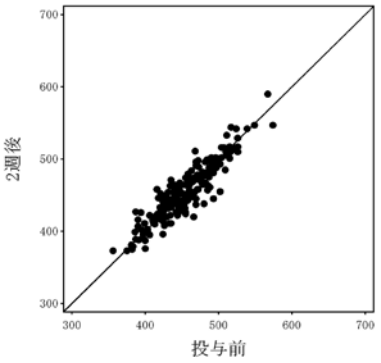
Source：5.3.5.3-2-(1)-付録8. 臨床検査値の評価 併合データ定性値シフトテーブル

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（1/29）

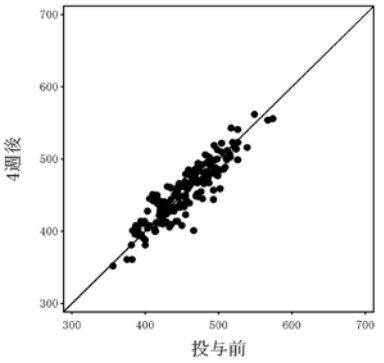
プラセボ群-赤血球数[x10^4/μL]



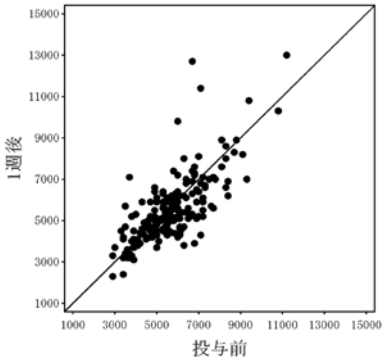

プラセボ群-赤血球数[x10^4/μL]



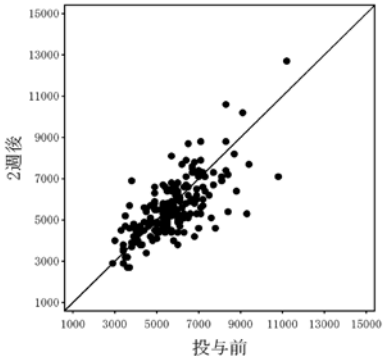

プラセボ群-赤血球数[x10^4/μL]



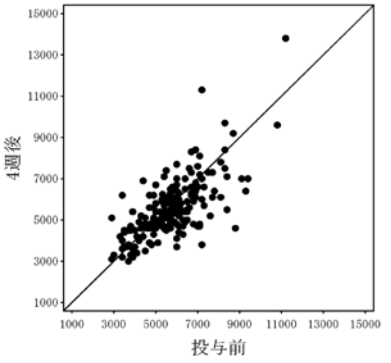

プラセボ群-白血球数[/μL]




プラセボ群-白血球数[/μL]



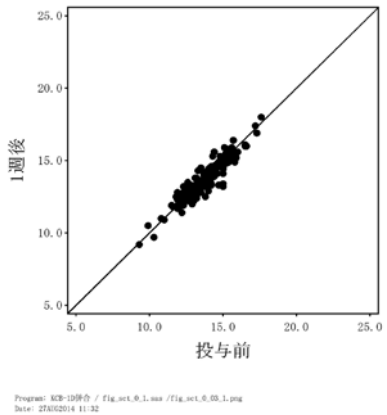

プラセボ群-白血球数[/μL]



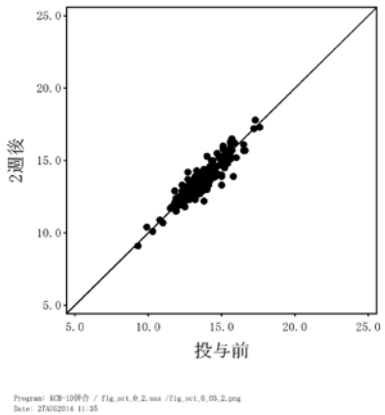

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（2/29）

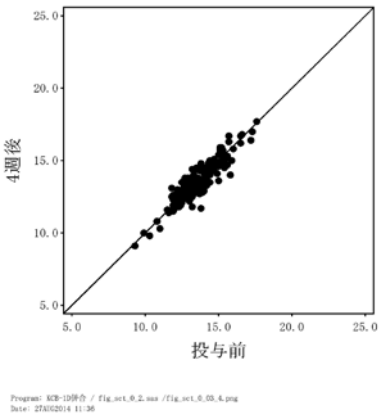
プラセボ群-ヘモグロビン[g/dL]



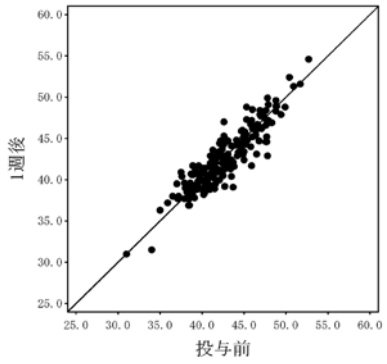

プラセボ群-ヘモグロビン[g/dL]



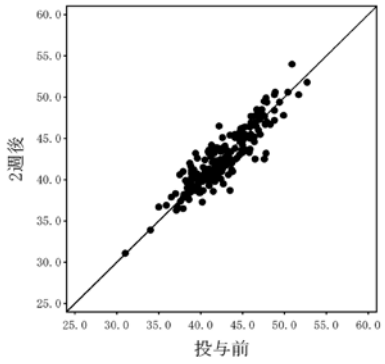

プラセボ群-ヘモグロビン[g/dL]



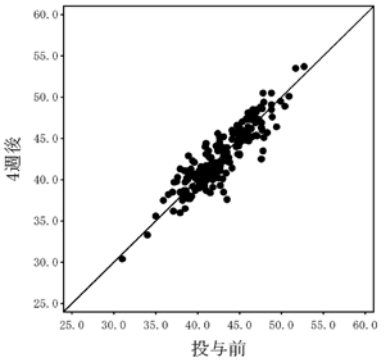

プラセボ群-ヘマトクリット[%]




プラセボ群-ヘマトクリット[%]



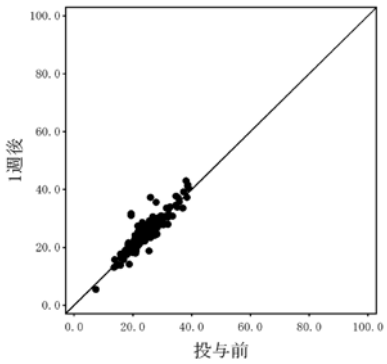

プラセボ群-ヘマトクリット[%]



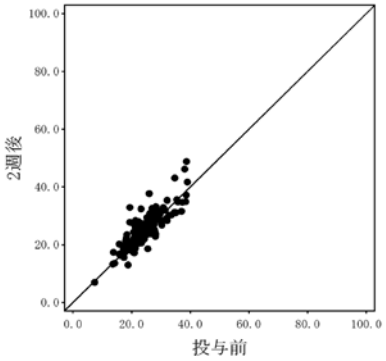

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（3/29）

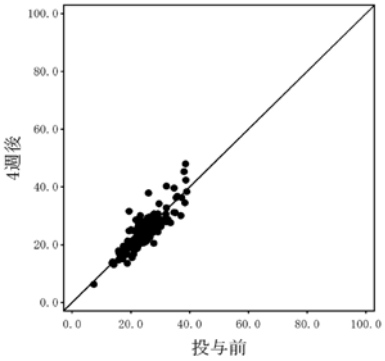
プラセボ群-血小板数[x10^4/μL]



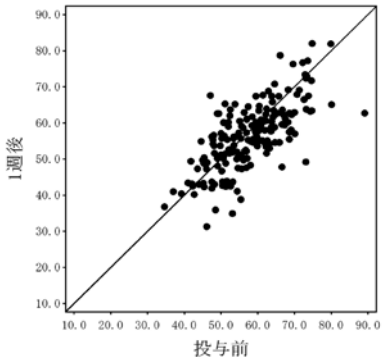

プラセボ群-血小板数[x10^4/μL]



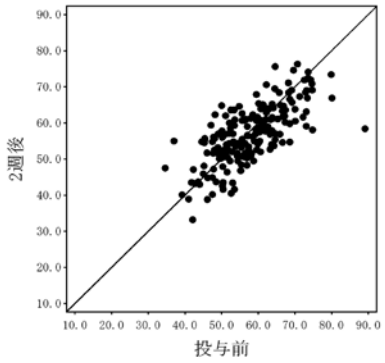

プラセボ群-血小板数[x10^4/μL]



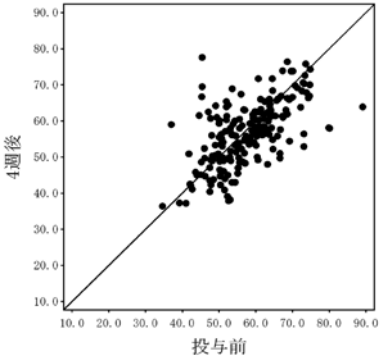

プラセボ群-好中球[%]




プラセボ群-好中球[%]



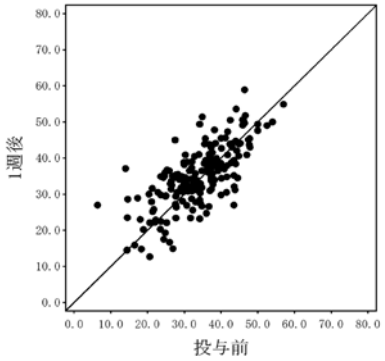

プラセボ群-好中球[%]



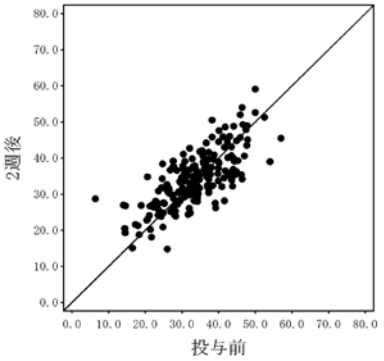

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（4/29）

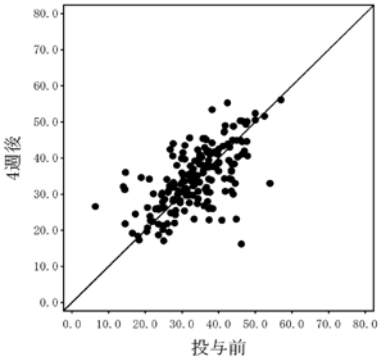
プラセボ群-リンパ球[%]



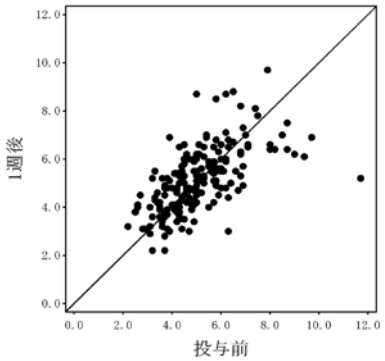

プラセボ群-リンパ球[%]



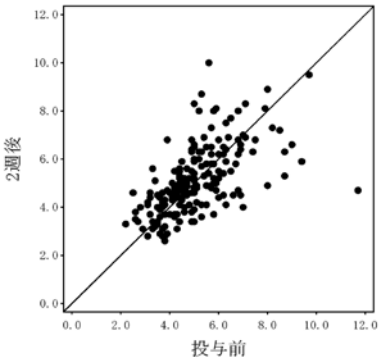

プラセボ群-リンパ球[%]



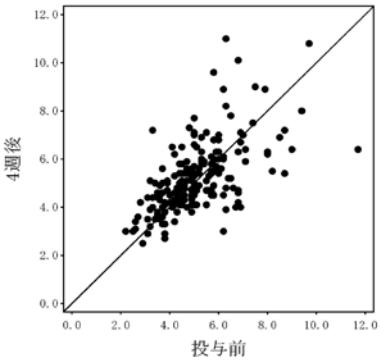

プラセボ群-単球[%]




プラセボ群-単球[%]



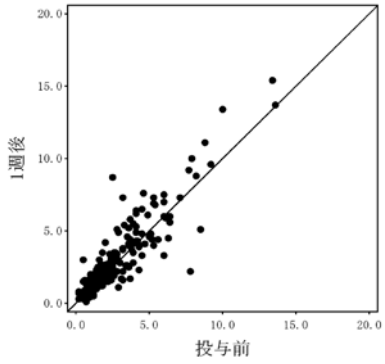

プラセボ群-単球[%]



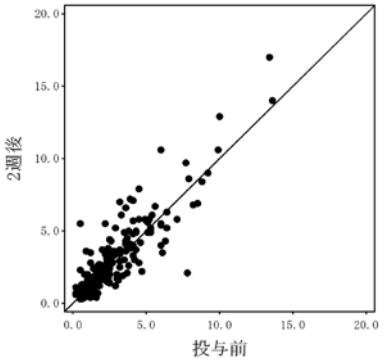

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（5/29）

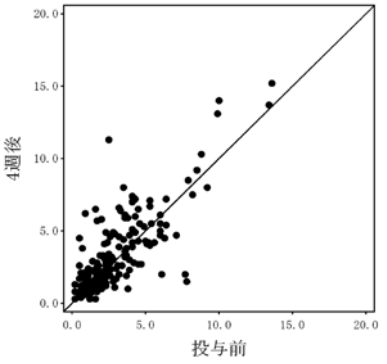
プラセボ群-好酸球[%]



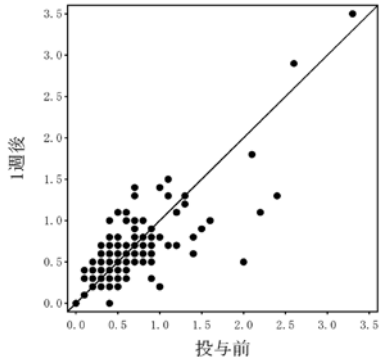

プラセボ群-好酸球[%]



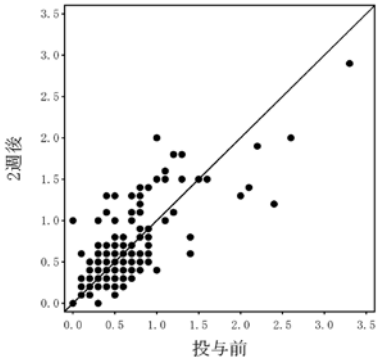

プラセボ群-好酸球[%]



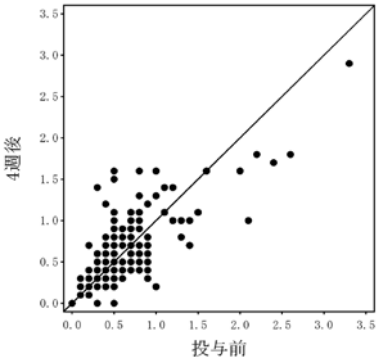

プラセボ群-好塩基球[%]




プラセボ群-好塩基球[%]



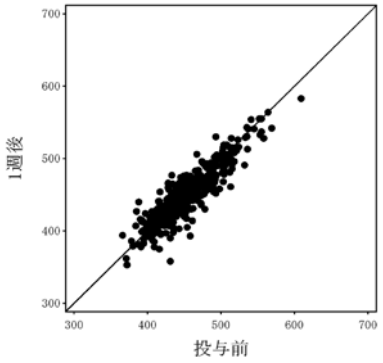

プラセボ群-好塩基球[%]



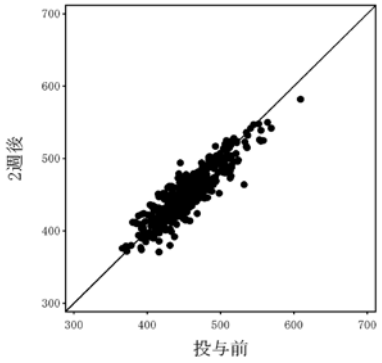

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（6/29）

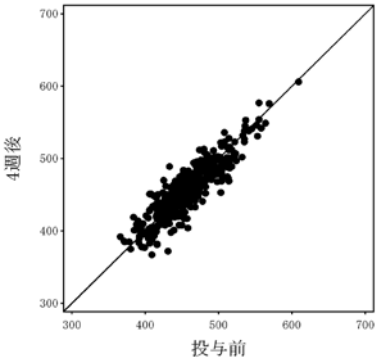
0.3%-赤血球数[x10^4/μL]



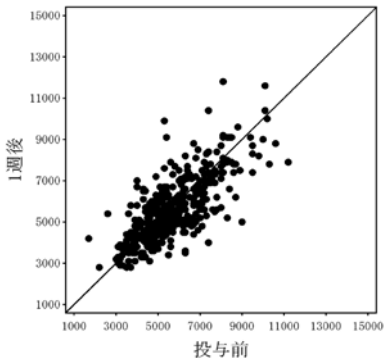

0.3%-赤血球数[x10^4/μL]



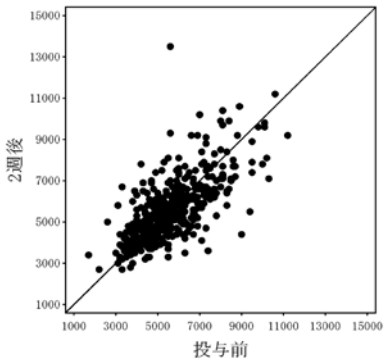

0.3%-赤血球数[x10^4/μL]



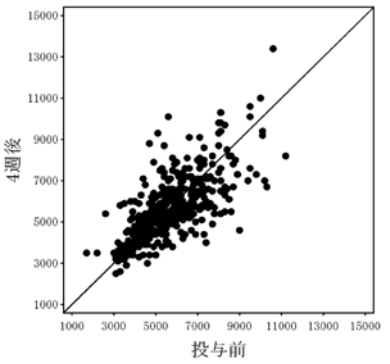

0.3%-白血球数[/μL]




0.3%-白血球数[/μL]



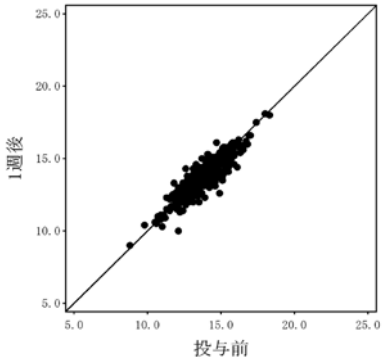

0.3%-白血球数[/μL]



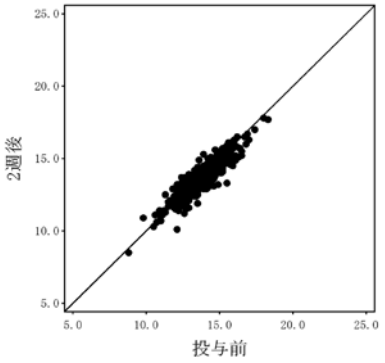

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（7/29）

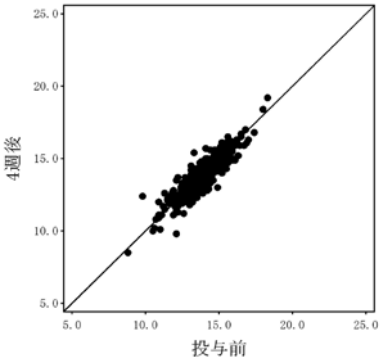
0.3%-ヘモグロビン[g/dL]



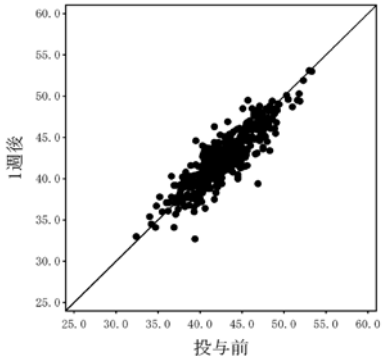

0.3%-ヘモグロビン[g/dL]



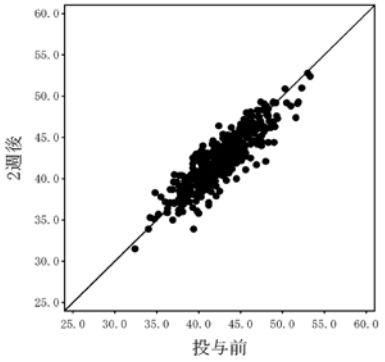

0.3%-ヘモグロビン[g/dL]



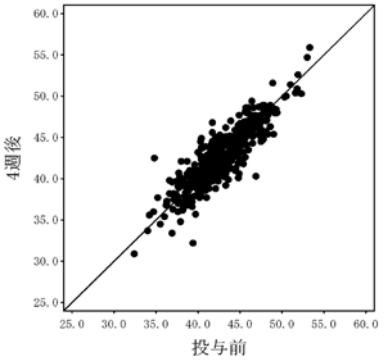

0.3%-ヘマトクリット[%]




0.3%-ヘマトクリット[%]



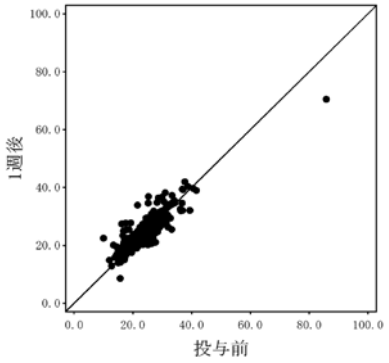

0.3%-ヘマトクリット[%]



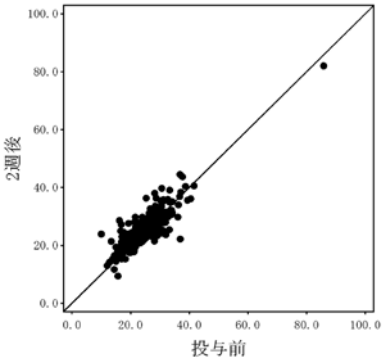

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（8/29）

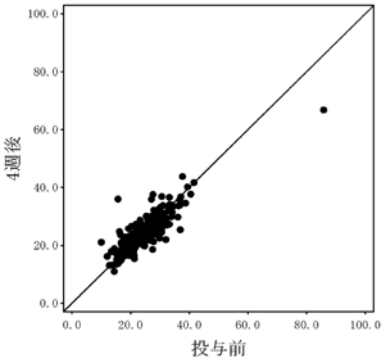
0.3%-血小板数[x10^4/μL]



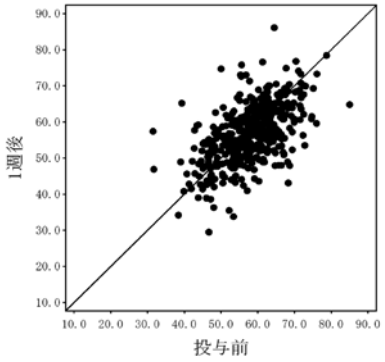

0.3%-血小板数[x10^4/μL]



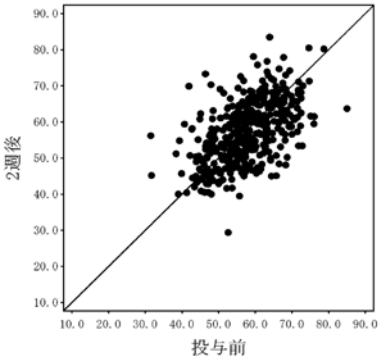

0.3%-血小板数[x10^4/μL]



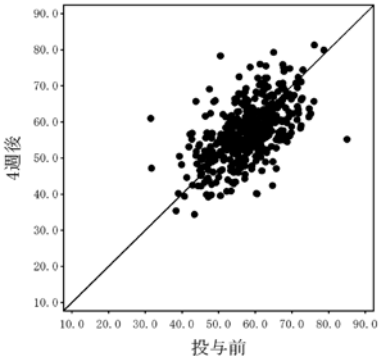

0.3%-好中球[%]




0.3%-好中球[%]



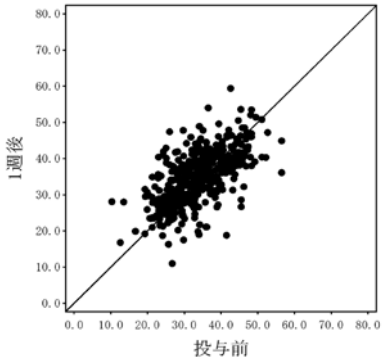

0.3%-好中球[%]



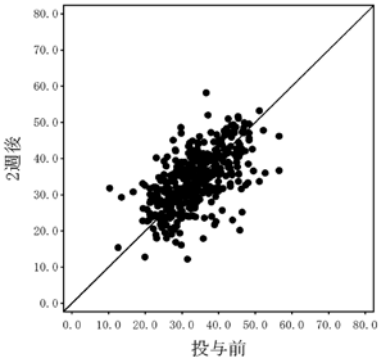

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（9/29）

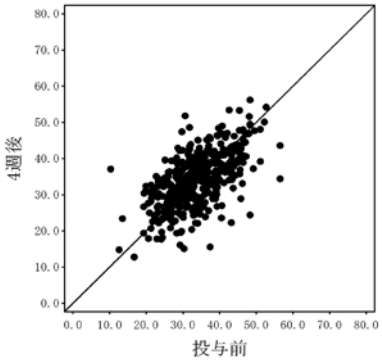
0.3%-リンパ球[%]



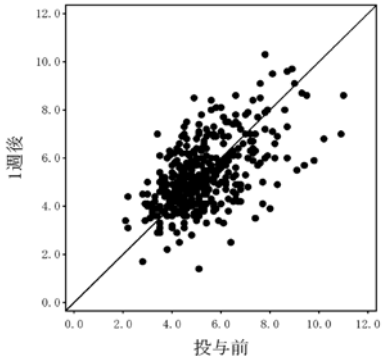

0.3%-リンパ球[%]



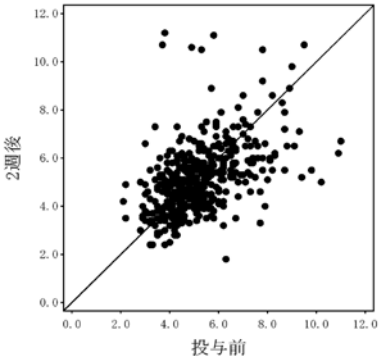

0.3%-リンパ球[%]



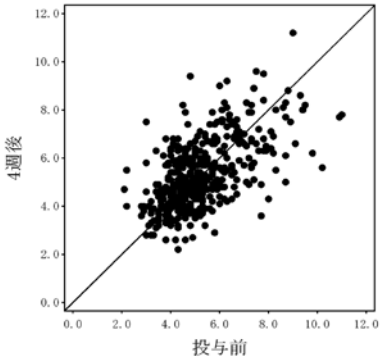

0.3%-単球[%]




0.3%-単球[%]



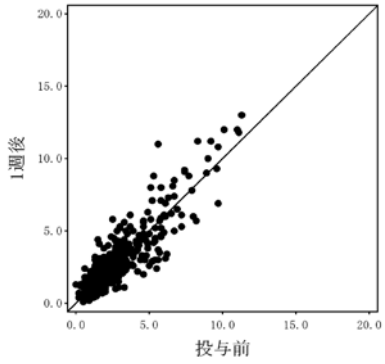

0.3%-単球[%]



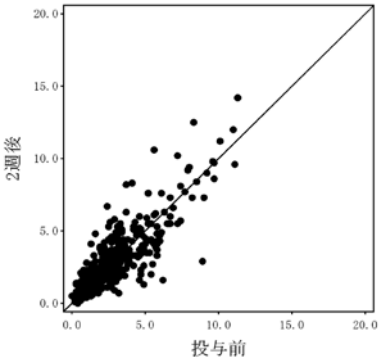

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（10/29）

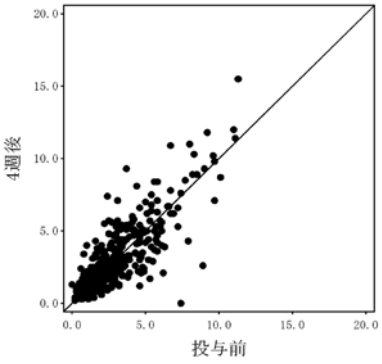
0.3%-好酸球[%]



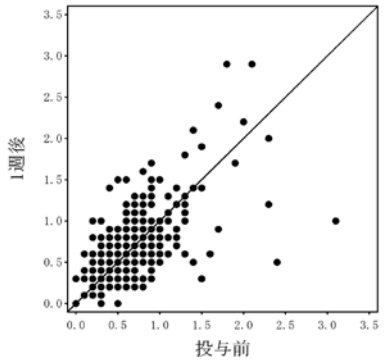

0.3%-好酸球[%]



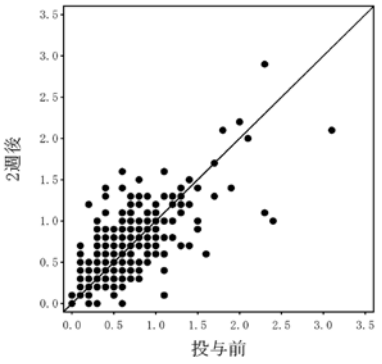

0.3%-好酸球[%]



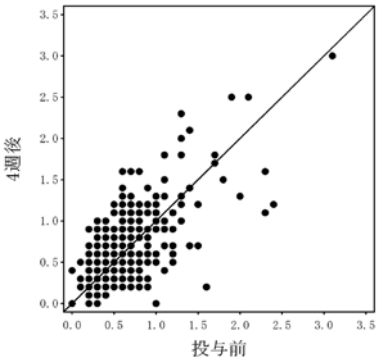

0.3%-好塩基球[%]




0.3%-好塩基球[%]



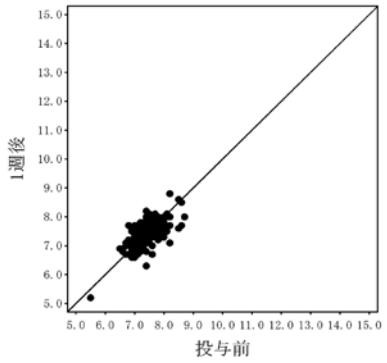

0.3%-好塩基球[%]



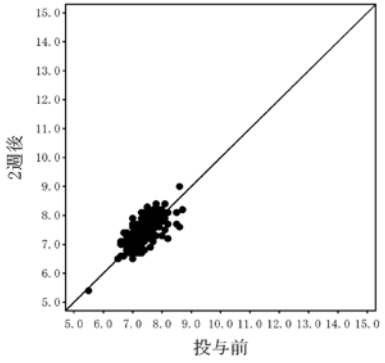

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（11/29）

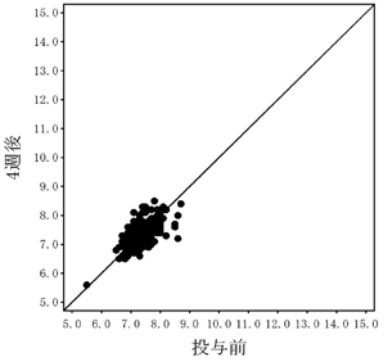
プラセボ群-総蛋白[g/dL]



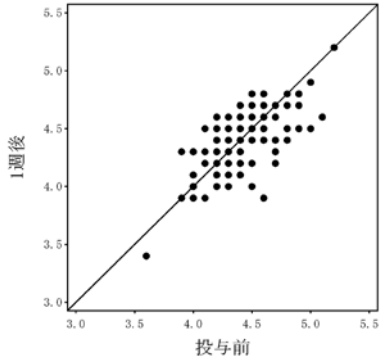

プラセボ群-総蛋白[g/dL]



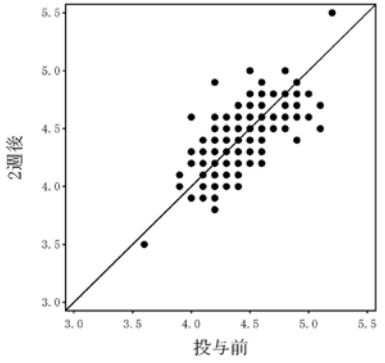

プラセボ群-総蛋白[g/dL]



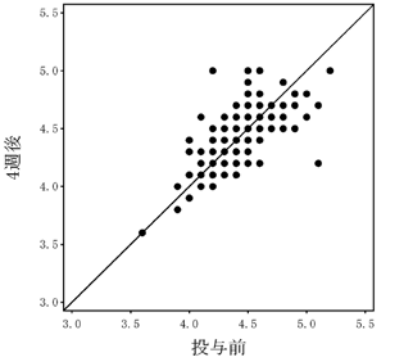

プラセボ群-アルブミン[g/dL]




プラセボ群-アルブミン[g/dL]



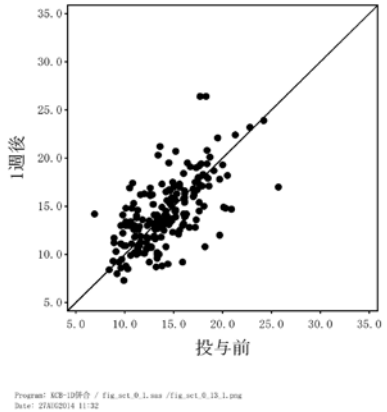

プラセボ群-アルブミン[g/dL]



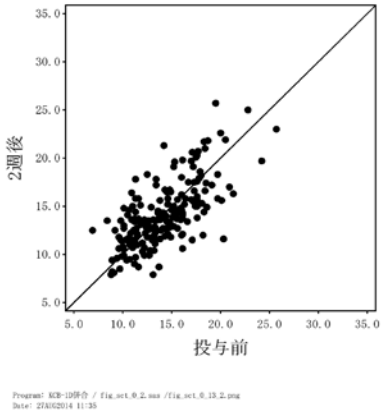

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（12/29）

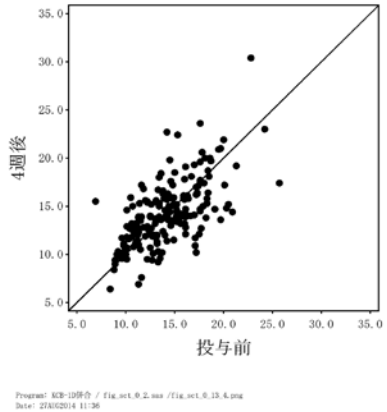
プラセボ群-BUN[mg/dL]



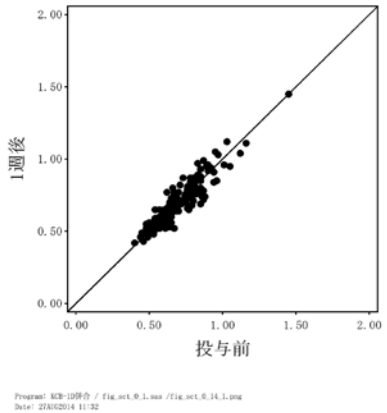

プラセボ群-BUN[mg/dL]



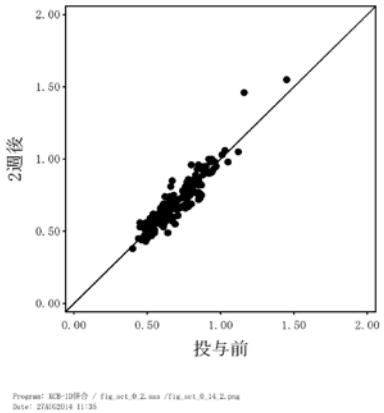

プラセボ群-BUN[mg/dL]



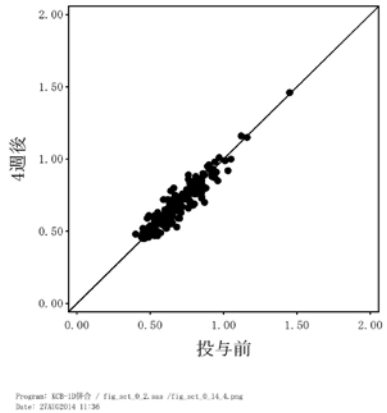

プラセボ群-クレアチニン[mg/dL]




プラセボ群-クレアチニン[mg/dL]



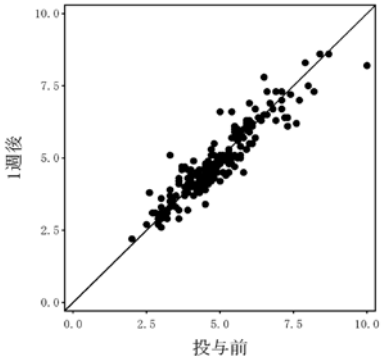

プラセボ群-クレアチニン[mg/dL]



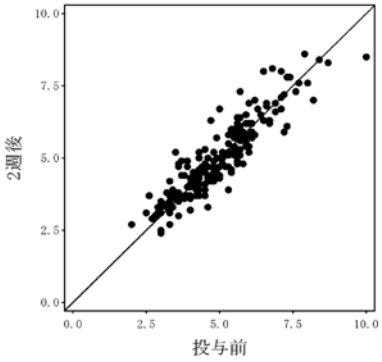

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（13/29）

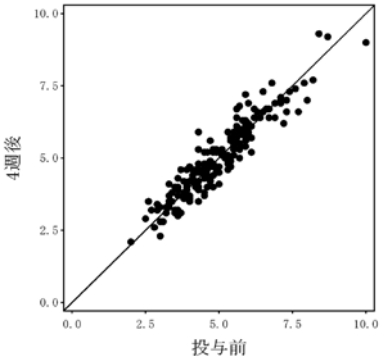
プラセボ群-尿酸[mg/dL]



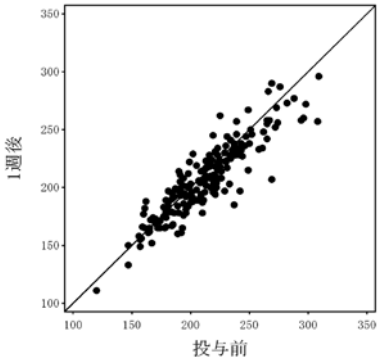

プラセボ群-尿酸[mg/dL]



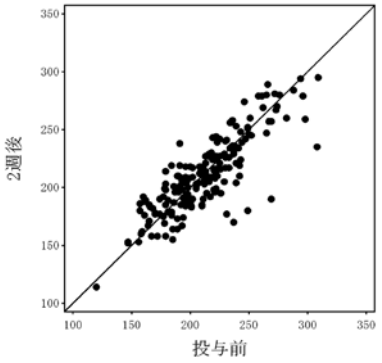

プラセボ群-尿酸[mg/dL]



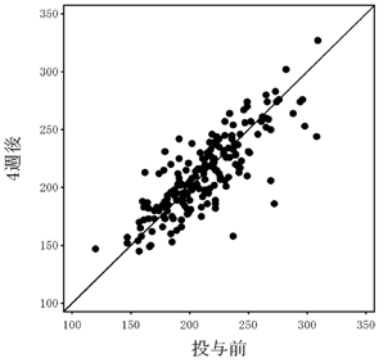

プラセボ群-総コレステロール[mg/dL]




プラセボ群-総コレステロール[mg/dL]



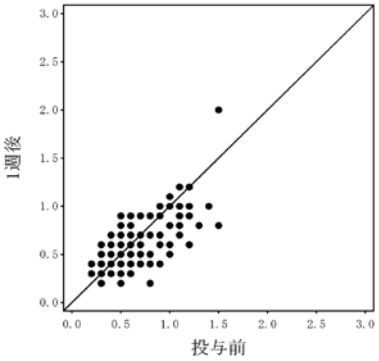

プラセボ群-総コレステロール[mg/dL]



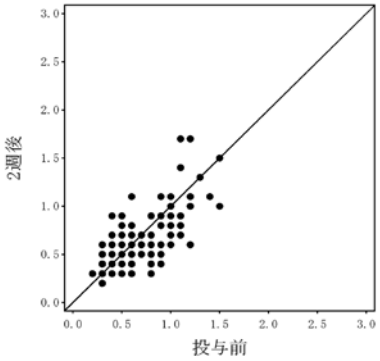

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（14/29）

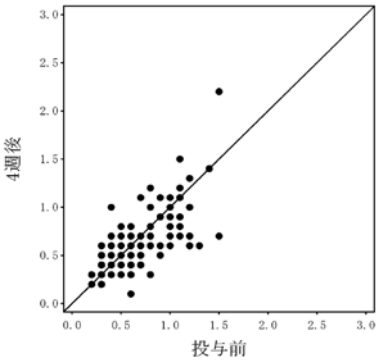
プラセボ群-総ビリルビン[mg/dL]



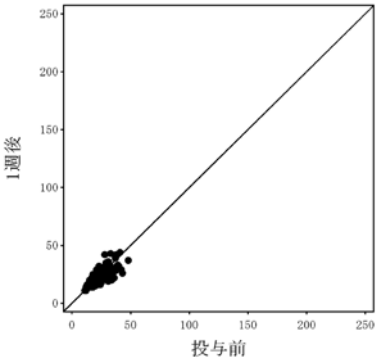

プラセボ群-総ビリルビン[mg/dL]



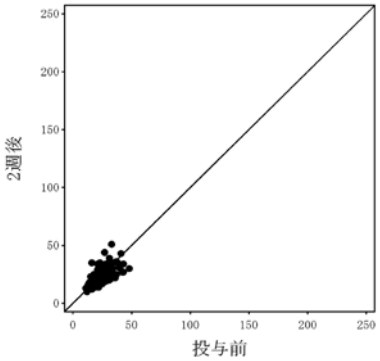

プラセボ群-総ビリルビン[mg/dL]



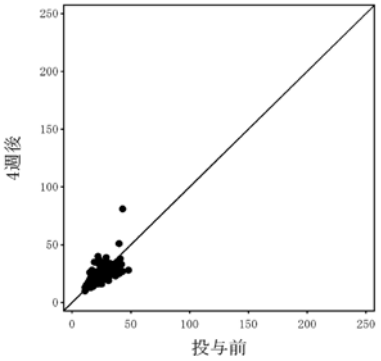

プラセボ群-AST(GOT)[U/L]




プラセボ群-AST(GOT)[U/L]



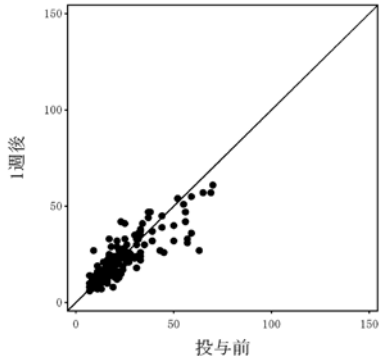

プラセボ群-AST(GOT)[U/L]



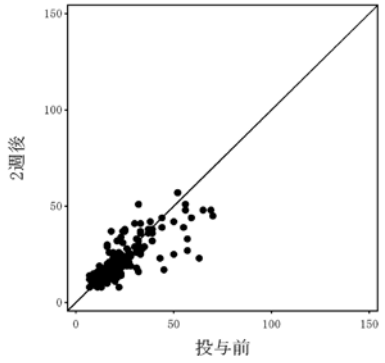

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（15/29）

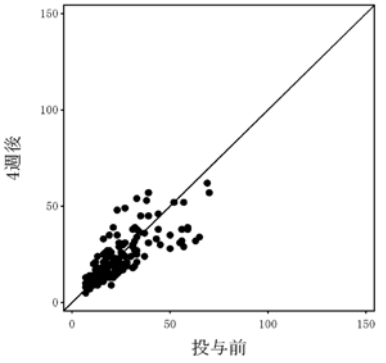
プラセボ群-ALT(GPT)[U/L]



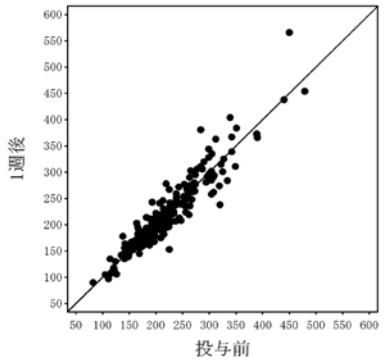

プラセボ群-ALT(GPT)[U/L]



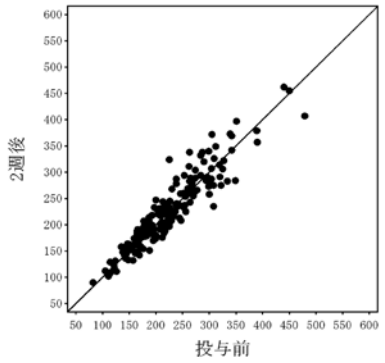

プラセボ群-ALT(GPT)[U/L]



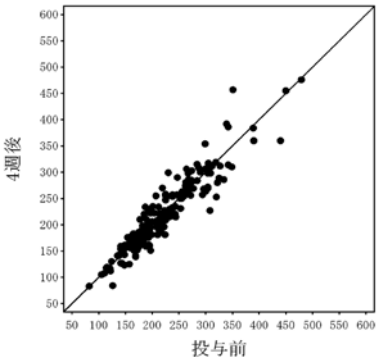

プラセボ群-AL-P[U/L]




プラセボ群-AL-P[U/L]



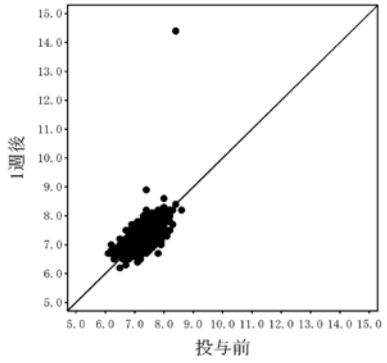

プラセボ群-AL-P[U/L]



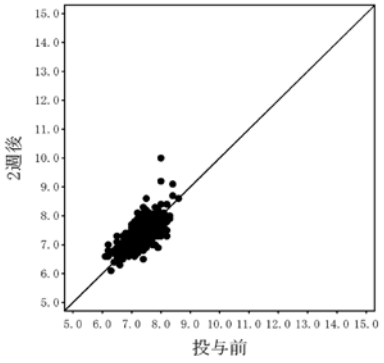

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（16/29）

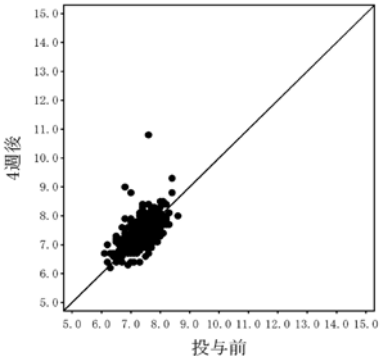
0.3%-総蛋白[g/dL]



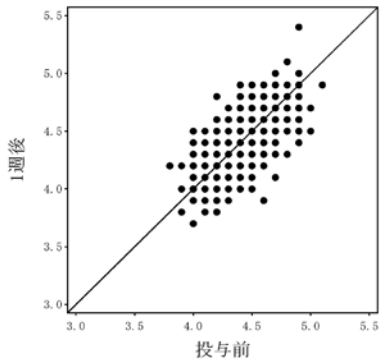

0.3%-総蛋白[g/dL]



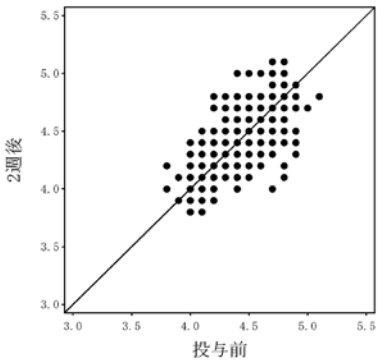

0.3%-総蛋白[g/dL]



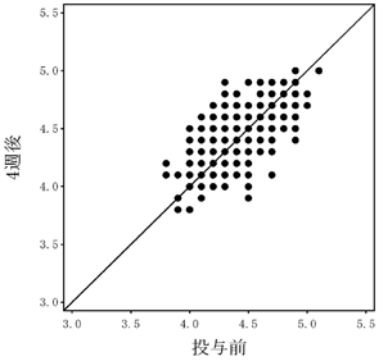

0.3%-アルブミン[g/dL]




0.3%-アルブミン[g/dL]



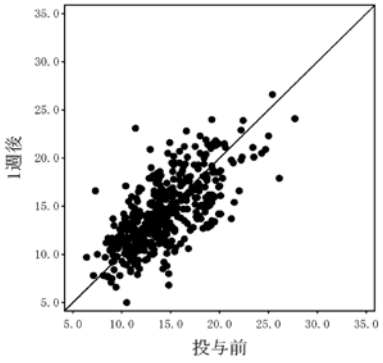

0.3%-アルブミン[g/dL]



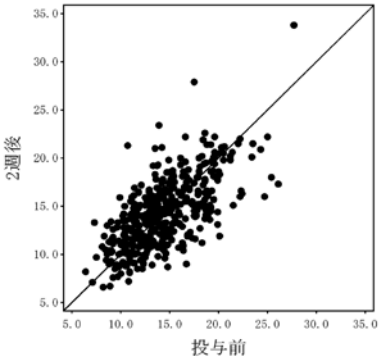

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（17/29）

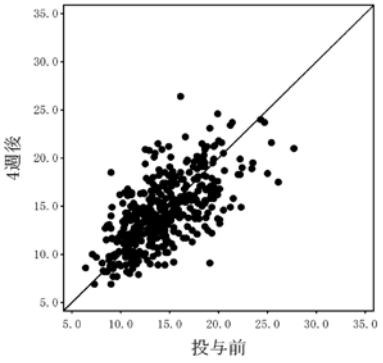
0.3%-BUN[mg/dL]



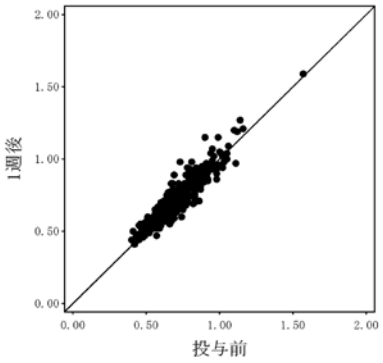

0.3%-BUN[mg/dL]



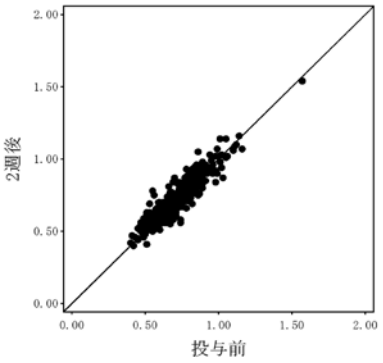

0.3%-BUN[mg/dL]



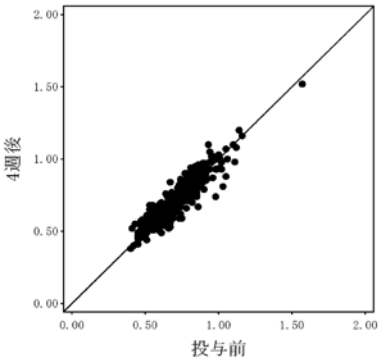

0.3%-クレアチニン[mg/dL]




0.3%-クレアチニン[mg/dL]



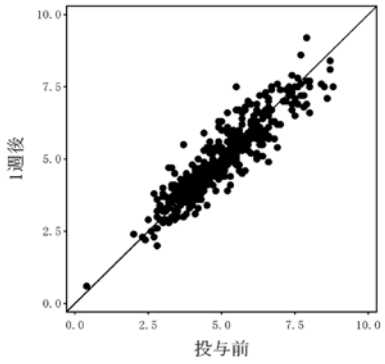

0.3%-クレアチニン[mg/dL]



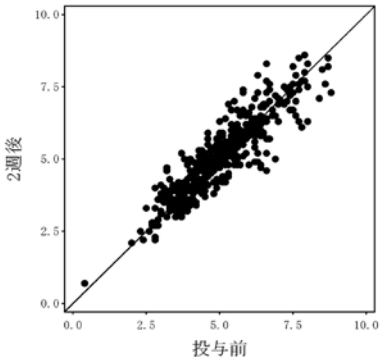

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（18/29）

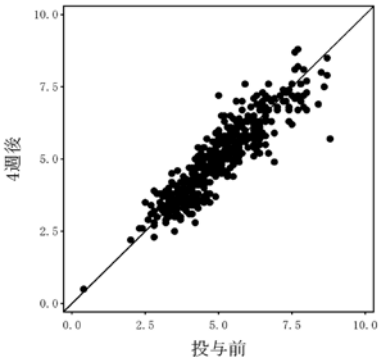
0.3%-尿酸[mg/dL]



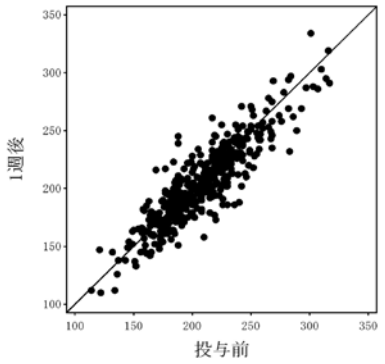

0.3%-尿酸[mg/dL]



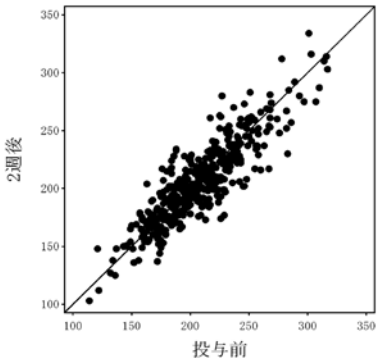

0.3%-尿酸[mg/dL]



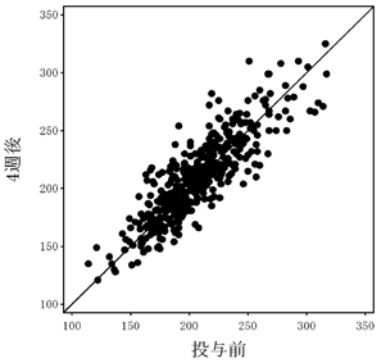

0.3%-総コレステロール[mg/dL]




0.3%-総コレステロール[mg/dL]



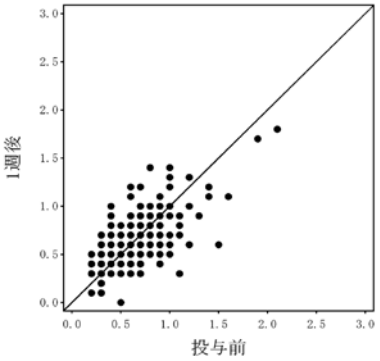

0.3%-総コレステロール[mg/dL]



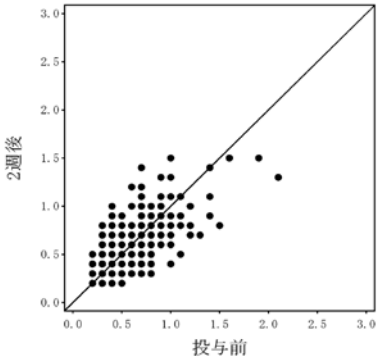

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（19/29）

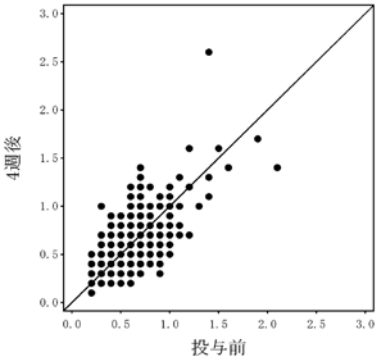
0.3%-総ビリルビン[mg/dL]



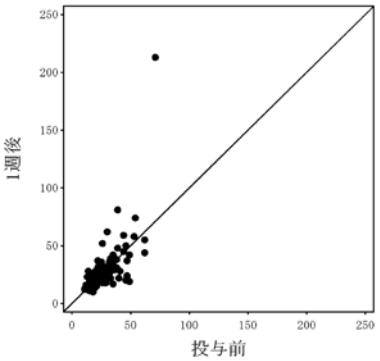

0.3%-総ビリルビン[mg/dL]



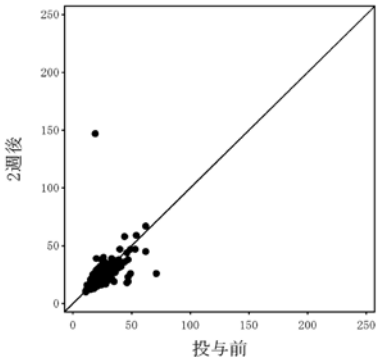

0.3%-総ビリルビン[mg/dL]



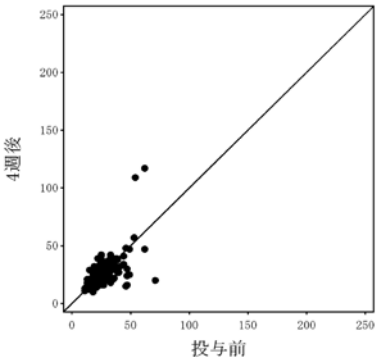

0.3%-AST(GOT)[U/L]




0.3%-AST(GOT)[U/L]



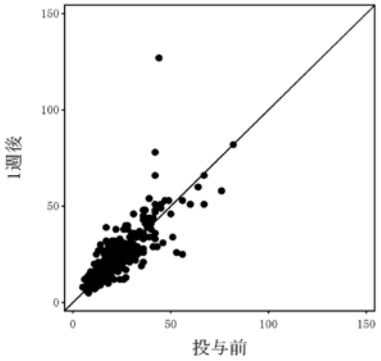

0.3%-AST(GOT)[U/L]



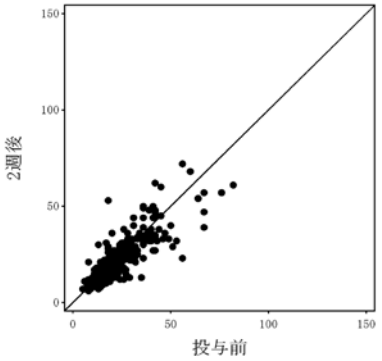

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（20/29）

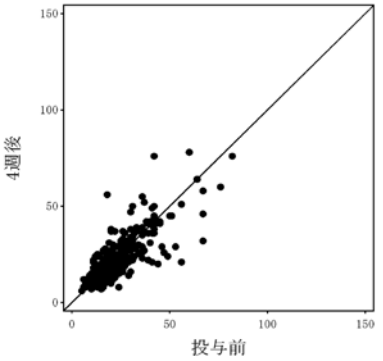
0.3%-ALT(GPT)[U/L]



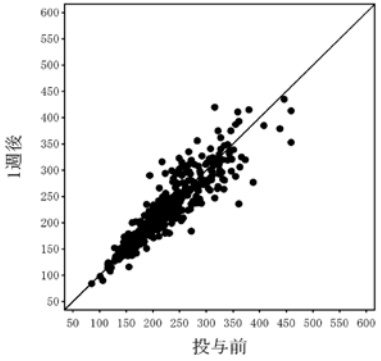

0.3%-ALT(GPT)[U/L]



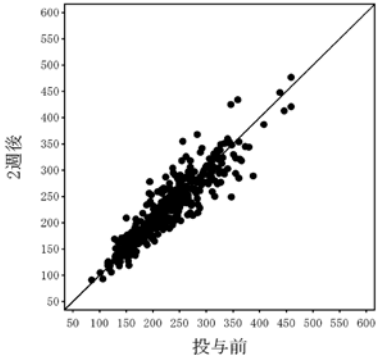

0.3%-ALT(GPT)[U/L]



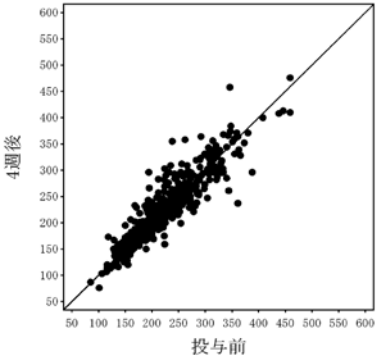

0.3%-AL-P[U/L]




0.3%-AL-P[U/L]



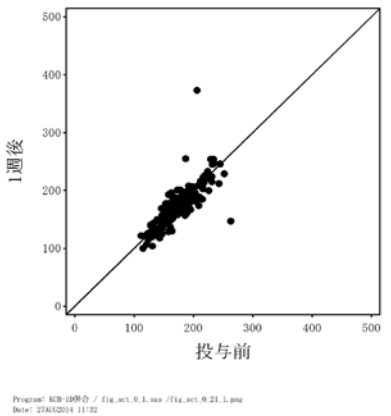

0.3%-AL-P[U/L]



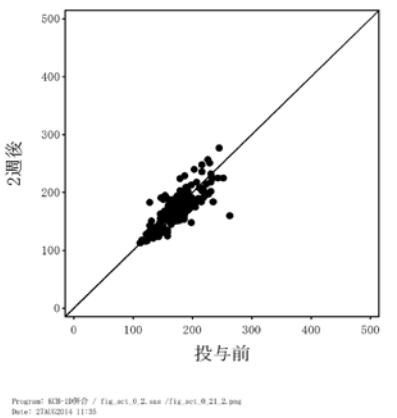

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（21/29）

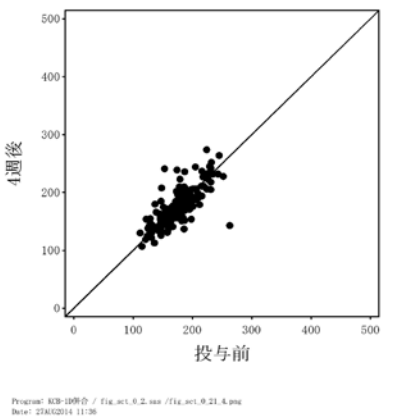
プラセボ群-LDH[U/L]



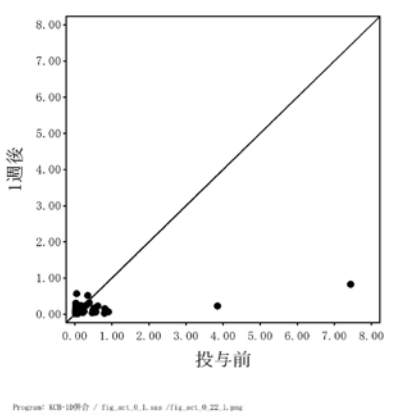

プラセボ群-LDH[U/L]



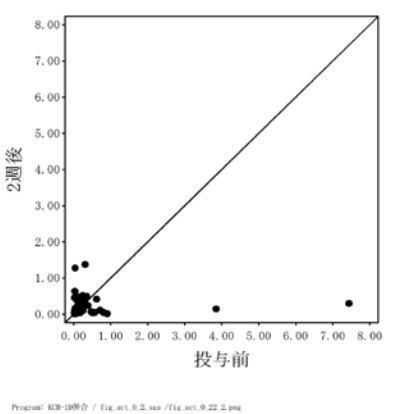

プラセボ群-LDH[U/L]



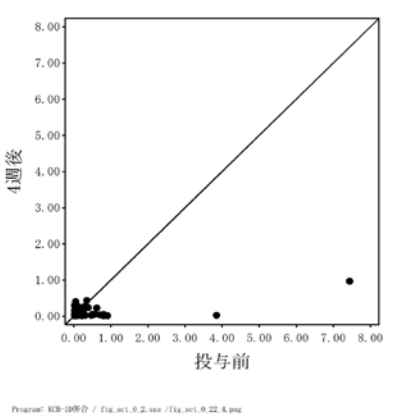

プラセボ群-CRP[mg/dL]




プラセボ群-CRP[mg/dL]



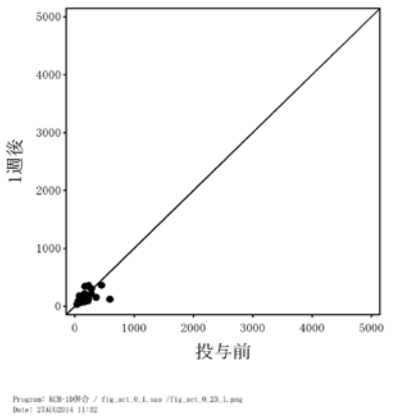

プラセボ群-CRP[mg/dL]



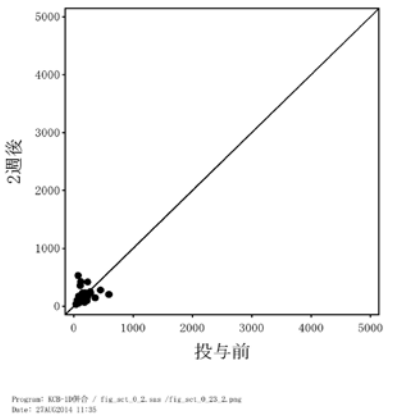

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（22/29）

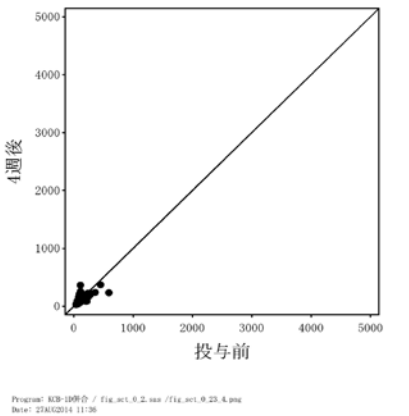
プラセボ群-CK(CPK)[U/L]



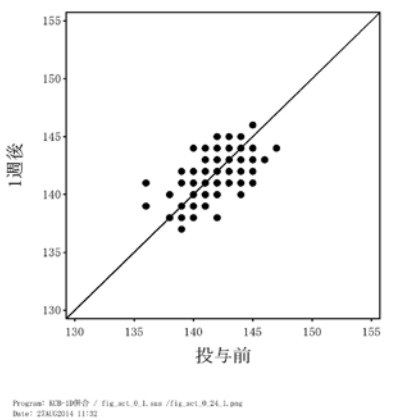

プラセボ群-CK(CPK)[U/L]



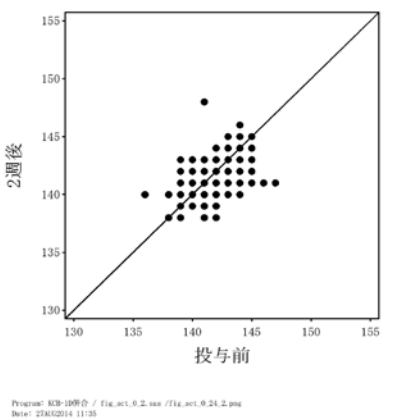

プラセボ群-CK(CPK)[U/L]



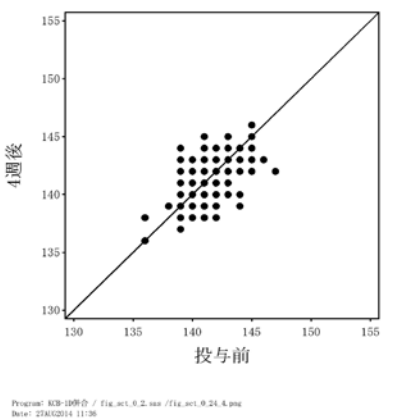

プラセボ群-Na[mEq/L]




プラセボ群-Na[mEq/L]



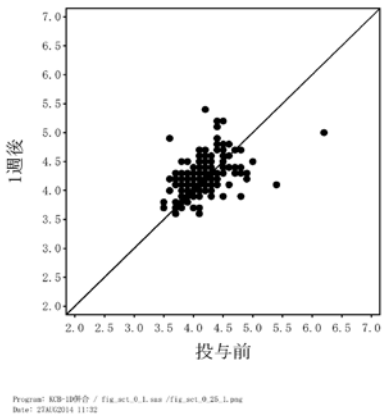

プラセボ群-Na[mEq/L]



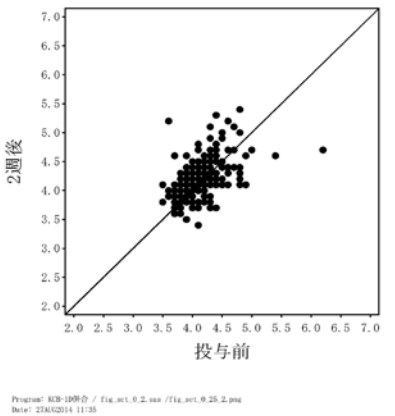

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（23/29）

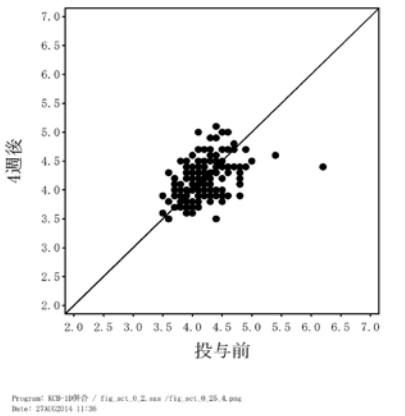
プラセボ群-K[mEq/L]



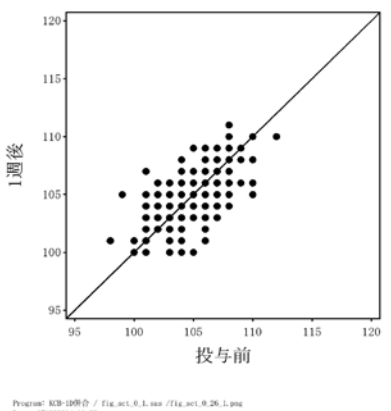

プラセボ群-K[mEq/L]



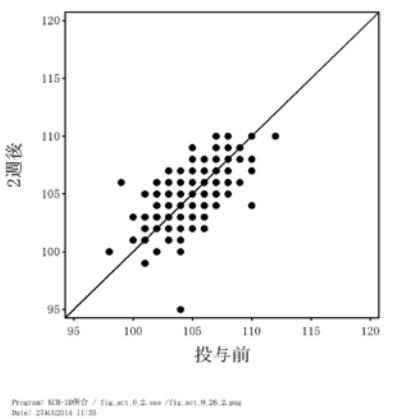

プラセボ群-K[mEq/L]



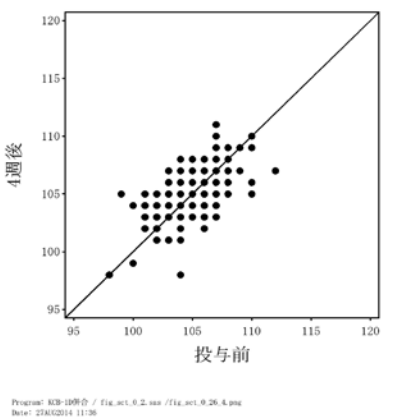

プラセボ群-Cl[mEq/L]




プラセボ群-Cl[mEq/L]



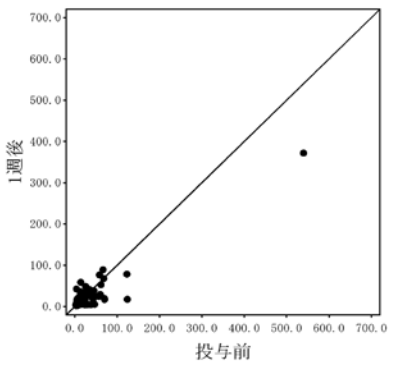

プラセボ群-Cl[mEq/L]



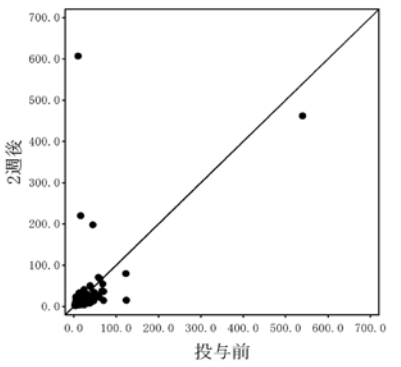

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（24/29）

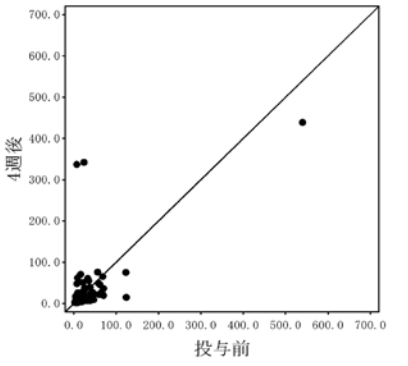
プラセボ群-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]



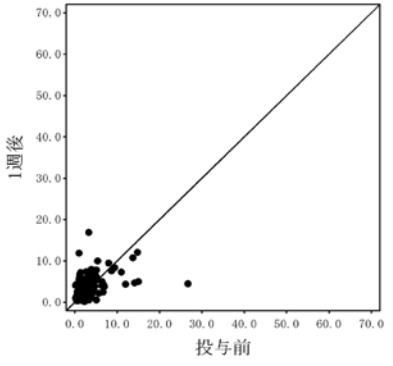

プラセボ群-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]



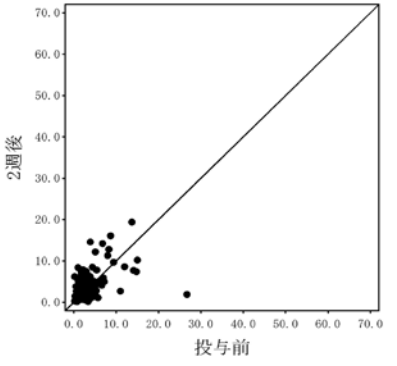

プラセボ群-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]



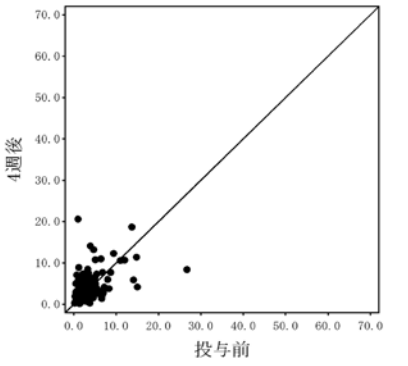

プラセボ群-NAG[U/L]




プラセボ群-NAG[U/L]



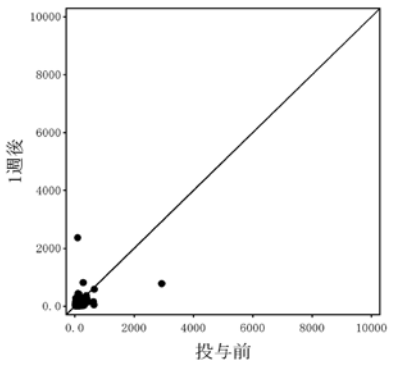

プラセボ群-NAG[U/L]



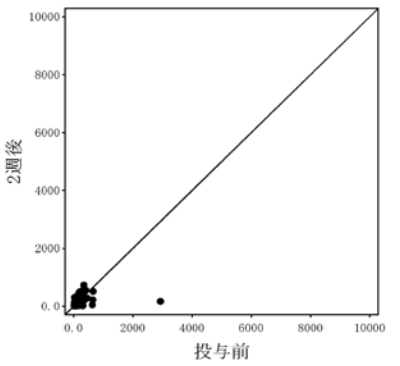

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（25/29）

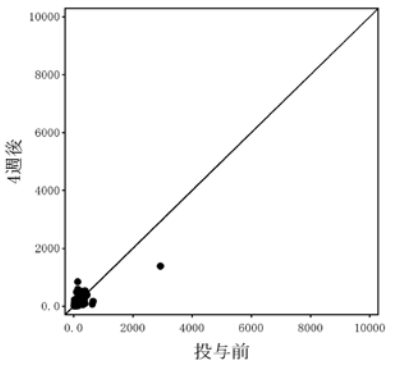
プラセボ群-β2-MG[μg/L]



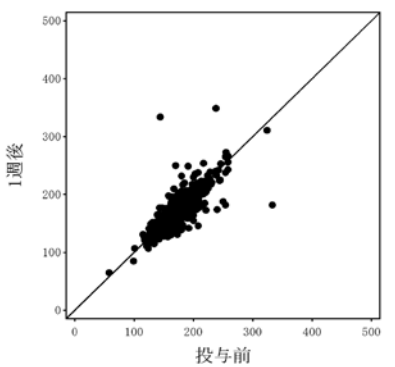

プラセボ群-β2-MG[μg/L]



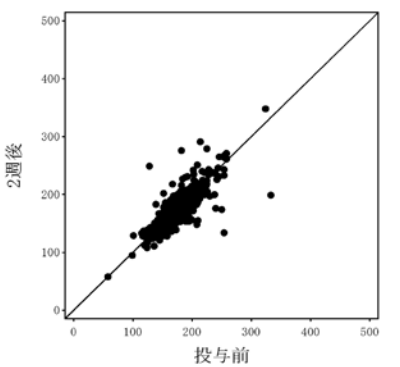

プラセボ群-β2-MG[μg/L]



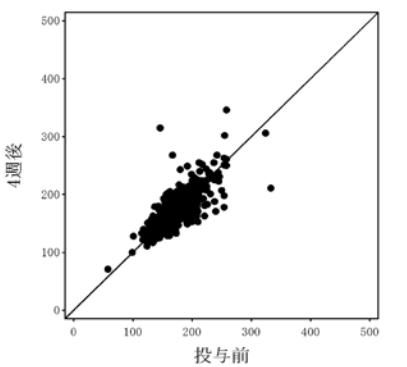

0.3%-LDH[U/L]




0.3%-LDH[U/L]



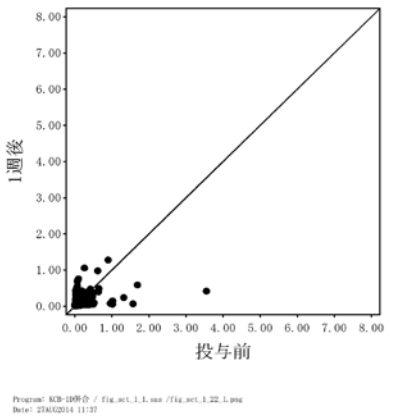

0.3%-LDH[U/L]



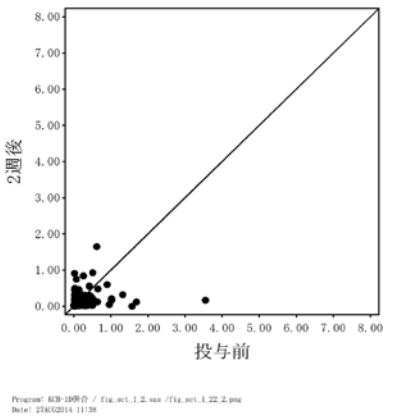

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（26/29）

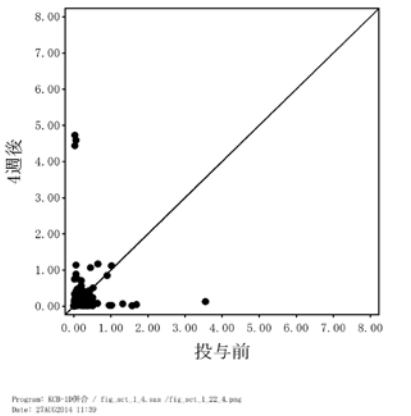
0.3%-CRP[mg/dL]



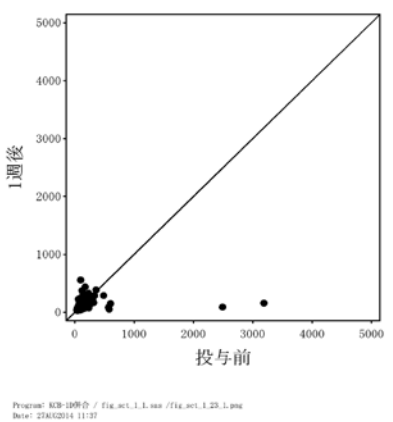

0.3%-CRP[mg/dL]



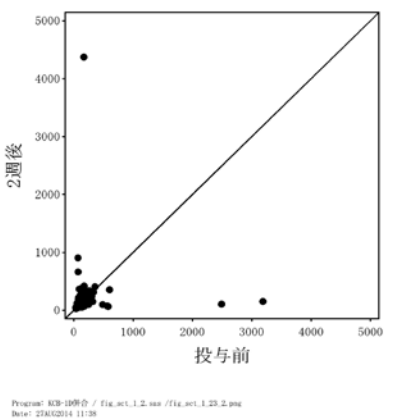

0.3%-CRP[mg/dL]



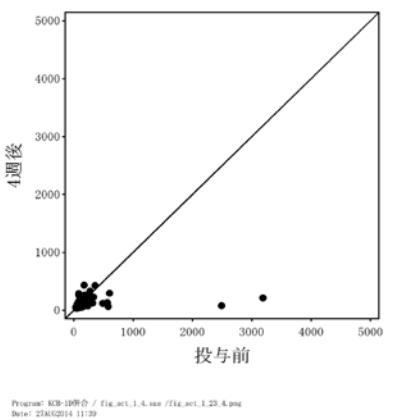

0.3%-CK(CPK)[U/L]




0.3%-CK(CPK)[U/L]



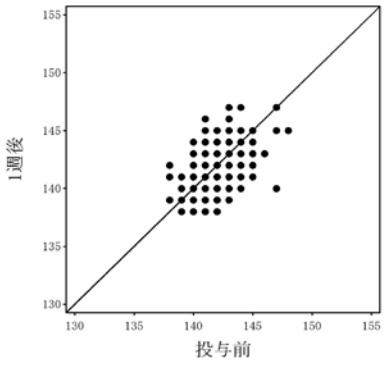

0.3%-CK(CPK)[U/L]



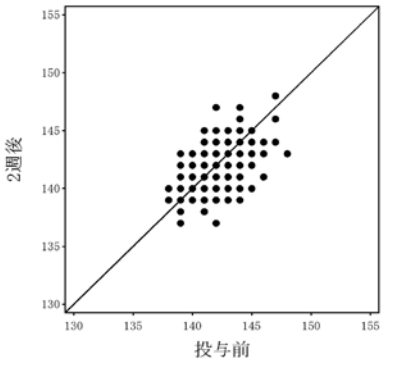

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（27/29）

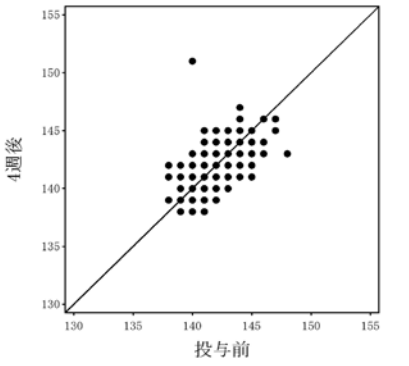
0.3%-Na[mEq/L]



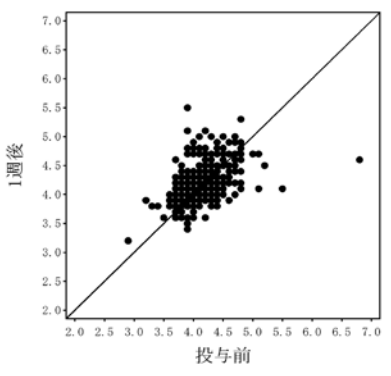

0.3%-Na[mEq/L]



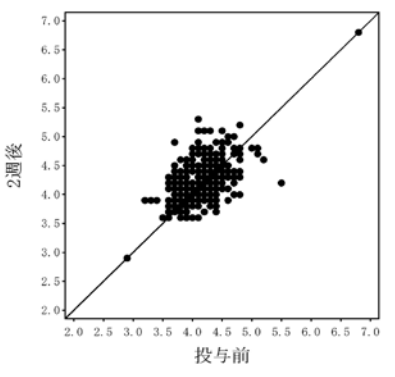

0.3%-Na[mEq/L]



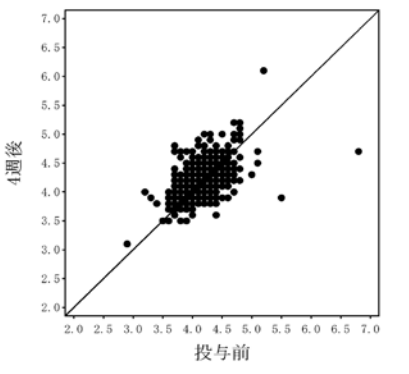

0.3%-K[mEq/L]




0.3%-K[mEq/L]



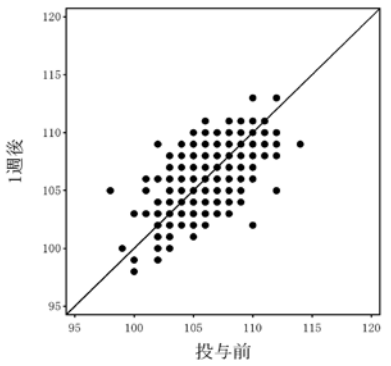

0.3%-K[mEq/L]



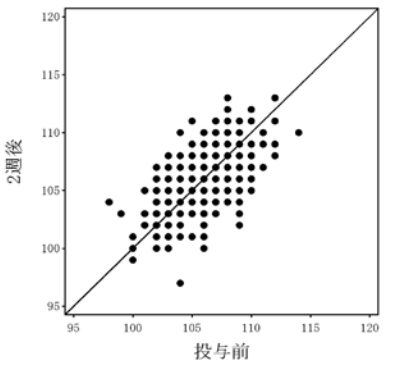

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（28/29）

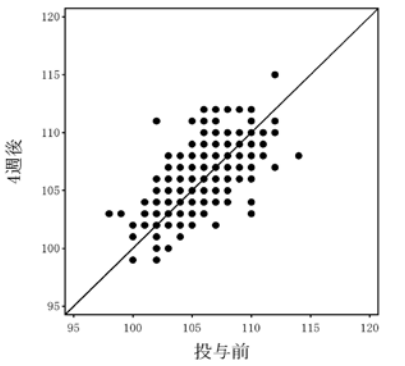
0.3%-Cl[mEq/L]



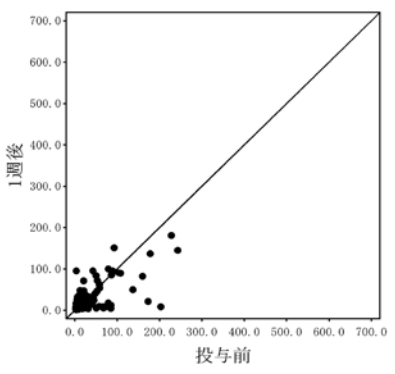

0.3%-Cl[mEq/L]



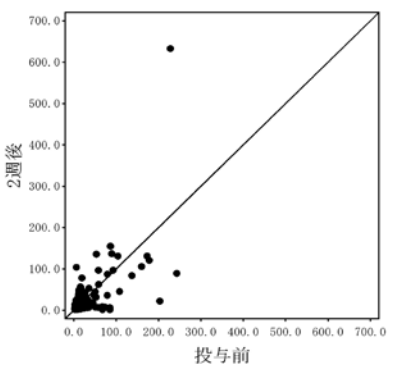

0.3%-Cl[mEq/L]



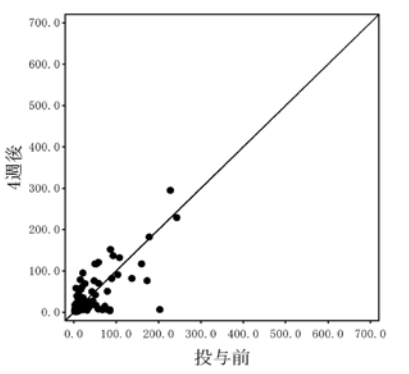

0.3%-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]




0.3%-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]



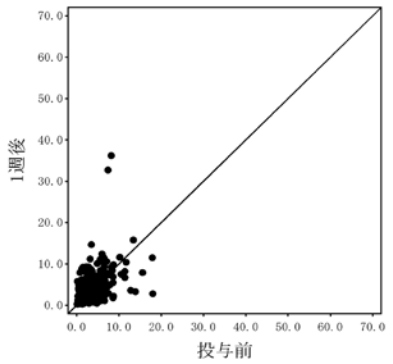

0.3%-尿中アルブミン（クレアチニン換算）[mg/g.CRE]



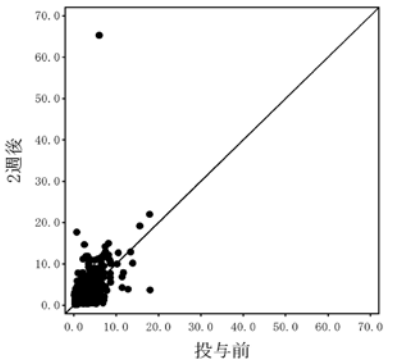

Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

図2.7.4.7-1 臨床検査値の散布図（29/29）

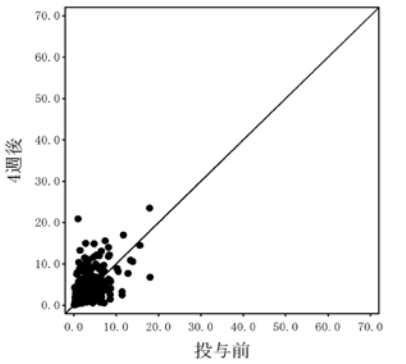
0.3%-NAG[U/L]



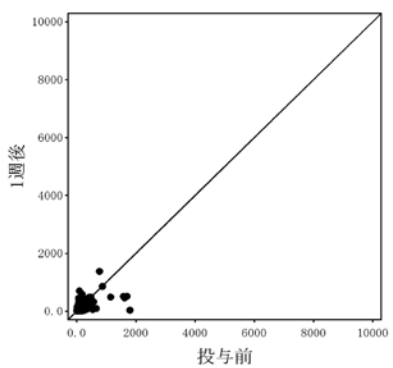

0.3%-NAG[U/L]



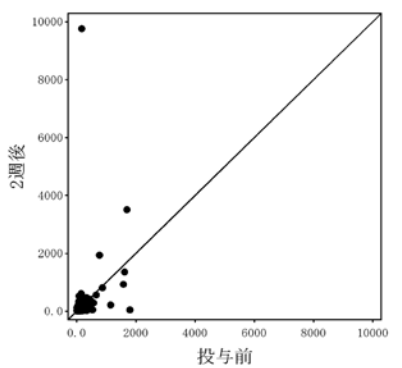

0.3%-NAG[U/L]



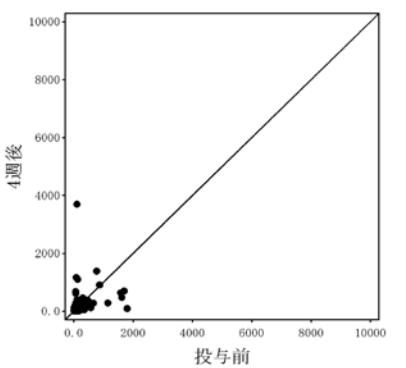

0.3%-β2-MG[μg/L]




0.3%-β2-MG[μg/L]




0.3%-β2-MG[μg/L]




Source：5.3.5.3-2-(1)-2.7.4.3 臨床検査値の評価 2.7.4-31～33 併合データ散布図

# 2.7.5 参考文献

1. 2.7.1「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」で使用した参考文献
   該当なし

2. 2.7.2「臨床薬理試験」で使用した参考文献
   該当なし

3. 2.7.3「臨床的有効性」で使用した参考文献

   1) 特定非営利活動法人 日本歯周病学会編. 歯周病学用語集 第 2 版. 2013.
   2) 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.
   3) 特定非営利活動法人 日本歯周病学会編. 歯周病患者における再生治療のガイドライン 2012.
   4) Consensus Report. Periodontal regeneration around natural teeth. Ann Periodontol. 1996; 1(1): 667-70.
   5) 日本歯科医学会. 歯周病の診断と治療に関する指針 2007.
   6) 特定非営利活動法人 日本歯周病学会編. 歯周病の診断と治療の指針 2007.
   7) 厚生労働省. 平成 24 年「国民健康・栄養調査」


4. 2.7.4「臨床的安全性」で使用した参考文献

   1) 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.
   2) 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013.

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ ---- 5
2.7.6.1 静脈内単回投与試験（1B-01） ---- 13
2.7.6.2 臨床薬理試験（1D-04） ---- 19
2.7.6.3 探索的試験（1D-01） ---- 31
2.7.6.4 用量反応試験（1D-02） ---- 62
2.7.6.5 検証的試験（1D-03） ---- 101
2.7.6.6 検証的試験（1D-05） ---- 130

表一覧

表 2.7.6-1 略号一覧 ---- 5
表 2.7.6-2 用語の定義 ---- 6
表 2.7.6-3 試験ごとに異なる用語の定義 1 ---- 9
表 2.7.6-4 試験ごとに異なる用語の定義 2 ---- 9
表 2.7.6-5 治療群に関する用語の定義 ---- 9
表 2.7.6-6 臨床試験一覧表 ---- 10
表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 ---- 13
表 2.7.6.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 ---- 16
表 2.7.6.1-3 健康成人男子に KCB-1 を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度 ---- 17
表 2.7.6.1-4 健康成人男子に KCB-1 を静脈内投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ ---- 17
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 ---- 19
表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（薬物動態解析対象集団） ---- 24
表 2.7.6.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（薬物動態解析対象集団） ---- 24
表 2.7.6.2-4 血清中 KCB-1 濃度の基本統計量（薬物動態解析対象集団） ---- 25
表 2.7.6.2-5 薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団） ---- 26
表 2.7.6.2-6 被験者ごとの血清中 KCB-1 濃度の推移 ---- 27
表 2.7.6.2-7 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団） ---- 28
表 2.7.6.2-8 有害事象（安全性解析対象集団） ---- 29
表 2.7.6.2-9 副作用（安全性解析対象集団） ---- 30
表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 ---- 31
表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（FAS） ---- 38
表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（FAS） ---- 39
表 2.7.6.3-4 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率（FAS、LOCF） ---- 40
表 2.7.6.3-5 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF） ---- 41
表 2.7.6.3-6 用量反応の傾向性の探索（FAS、LOCF） ---- 41
表 2.7.6.3-7 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF） 43

表 2.7.6.3-8 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF）---------- 45
表 2.7.6.3-9 用量反応の傾向性の探索:2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF）----------46
表 2.7.6.3-10 歯槽骨の高さの増加率の経時変化（FAS） ----------46
表 2.7.6.3-11 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS） ----------47
表 2.7.6.3-12 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量、角化歯肉幅の経時変化（FAS）----------48
表 2.7.6.3-13 歯肉出血指数の経時変化（FAS）----------49
表 2.7.6.3-14 歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数の経時変化（FAS） ----------49
表 2.7.6.3-15 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）----------51
表 2.7.6.3-16 有害事象（安全性解析対象集団）----------52
表 2.7.6.3-17 副作用（安全性解析対象集団）----------56
表 2.7.6.3-18 重篤な有害事象----------57
表 2.7.6.3-19 他の重要な有害事象----------58
表 2.7.6.3-20 試験方法の概要（追跡調査）----------59
表 2.7.6.3-21 有害事象（追跡調査の安全性解析対象集団）----------60
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要----------62
表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（FAS）----------71
表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（FAS）----------73
表 2.7.6.4-4 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF）----------75
表 2.7.6.4-5 用量反応の傾向性の探索（FAS、LOCF）----------76
表 2.7.6.4-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）---77
表 2.7.6.4-7 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF）---80
表 2.7.6.4-8 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS）----------81
表 2.7.6.4-9 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS）----------82
表 2.7.6.4-10 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化（FAS）---------- 83
表 2.7.6.4-11 歯肉出血指数の経時変化（FAS）----------84
表 2.7.6.4-12 歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数の経時変化（FAS）----------85
表 2.7.6.4-13 投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率(事後調査で評価可能であった被験者)---------- 86
表 2.7.6.4-14 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（事後調査で評価可能であった被験者）----------87
表 2.7.6.4-15 有害事象及び副作用の発現割合（本試験の安全性解析対象集団）------88
表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）----------89
表 2.7.6.4-17 副作用（本試験の安全性解析対象集団）----------96
表 2.7.6.4-18 事後調査時（投与 36 週後～72 週後）に新たに発現した口腔内の有害事象（事後調査の安全性解析対象集団）----------98
表 2.7.6.4-19 重篤な有害事象----------99
表 2.7.6.5-1 試験方法の概要---------- 101
表 2.7.6.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値） （FAS）---------- 109

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）（FAS）---------- 110
表 2.7.6.5-4 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF） ---------- 111
表 2.7.6.5-5 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（FAS、LOCF）--------- 112
表 2.7.6.5-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF） 113
表 2.7.6.5-7 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量：部分集団の検討（FAS、LOCF）---------- 114
表 2.7.6.5-8 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS）---------- 116
表 2.7.6.5-9 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化（FAS）---------- 118
表 2.7.6.5-10 歯肉出血指数の経時変化（FAS）---------- 121
表 2.7.6.5-11 歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数の経時変化（FAS）---------- 122
表 2.7.6.5-12 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）---------- 122
表 2.7.6.5-13 有害事象（安全性解析対象集団）---------- 123
表 2.7.6.5-14 副作用（安全性解析対象集団）---------- 126
表 2.7.6.5-15 重篤な有害事象 ---------- 128
表 2.7.6.5-16 他の重要な有害事象 ---------- 129
表 2.7.6.6-1 試験方法の概要---------- 130
表 2.7.6.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（PPS）---------- 137
表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）（PPS）---------- 139
表 2.7.6.6-4 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量 ---------- 140
表 2.7.6.6-5 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の非劣性解析（PPS）---------- 141
表 2.7.6.6-6 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の優越性解析（FAS、LOCF）------ 141
表 2.7.6.6-7 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量：部分集団の検討（PPS）---------- 143
表 2.7.6.6-8 新生歯槽骨の増加量の経時変化（FAS、LOCF） ---------- 144
表 2.7.6.6-9 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS、LOCF） ---------- 145
表 2.7.6.6-10 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS、LOCF）---------- 145
表 2.7.6.6-11 プロービングポケットデプスの減少量の経時変化（FAS、LOCF）--- 146
表 2.7.6.6-12 辺縁歯肉の退縮量の変化量の経時変化（FAS、LOCF） ---------- 146
表 2.7.6.6-13 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）---------- 147
表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）---------- 148
表 2.7.6.6-15 その他の重篤な有害事象の要約 ---------- 153
表 2.7.6.6-16 他の重要な有害事象の一覧表 ---------- 154

図一覧

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳---------- 23
図 2.7.6.2-2 血清中 KCB-1 濃度の推移（薬物動態解析対象集団）---------- 26
図 2.7.6.3-1 被験者の内訳---------- 36
図 2.7.6.3-2 有効性解析対象集団の構成 ----------37
図 2.7.6.3-3 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率（FAS、LOCF）----------40

図 2.7.6.3-4 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF） ---------- 45
図 2.7.6.3-5 歯槽骨の高さの増加率の経時変化:2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS） ----------45
図 2.7.6.3-6 歯槽骨の高さの増加率の経時変化（FAS） ----------47
図 2.7.6.4-1 被験者の内訳----------69
図 2.7.6.4-2 有効性解析対象集団の構成 ----------70
図 2.7.6.4-3 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF） ----------75
図 2.7.6.4-4 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF）---80
図 2.7.6.4-5 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS） ----------81
図 2.7.6.4-6 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS） ----------82
図 2.7.6.4-7 投与 72 週後までの新生歯槽骨の増加率の経時変化 （事後調査で評価可能であった被験者） ----------86
図 2.7.6.4-8 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化 （事後調査で評価可能であった被験者） ----------87
図 2.7.6.5-1 被験者の内訳---------- 107
図 2.7.6.5-2 有効性解析対象集団の構成 ---------- 108
図 2.7.6.5-3 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF） ---------- 111
図 2.7.6.5-4 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS） ---------- 117
図 2.7.6.5-5 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS） ---------- 117
図 2.7.6.5-6 プロービングデプスの経時変化（FAS） ---------- 119
図 2.7.6.5-7 辺縁歯肉の退縮量の経時変化（FAS） ---------- 120
図 2.7.6.5-8 角化歯肉幅の経時変化（FAS） ---------- 121
図 2.7.6.6-1 被験者の内訳---------- 135
図 2.7.6.6-2 有効性解析対象集団の構成 ---------- 136

# 2.7.6 個々の試験のまとめ

1. 略号一覧、用語の定義及び臨床試験の一覧

本項で使用した略号を表 2.7.6-1 に、用語の定義を表 2.7.6-2～表 2.7.6-5 に、各臨床試験の一覧を表 2.7.6-6 に示す。

**表 2.7.6-1 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 |
| 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 |
| $CL_{total}$ | Total body clearance | 全身クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration | 最高血中濃度 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| GTR | Guided tissue regeneration | 歯周組織再生誘導法 |
| HbA1c（JDS） | Hemoglobin A1c（Japan diabetes society） | 糖化ヘモグロビン(日本糖尿病学会値) |
| HbA1c（NGSP） | Hemoglobin A1c（National glycohemoglobin standardization program） | 糖化ヘモグロビン（国際標準値） |
| 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 |
| 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 |
| SOC | System organ class | MedDRA/J 器官別大分類 |
| $T_{1/2}$ | Half-life | 血中濃度半減期 |
| $T_{max}$ | Time of maximum drug concentration | 最高血中濃度到達時間 |
| Vc | Volume of the central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| Vd | Volume of distribution | 分布容積 |

表 2.7.6-2 用語の定義（1/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ | 投与 24 時間後までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 投与 t 時間後までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | 投与∞時間後までの AUC |
| EMD | エムドゲイン®ゲル |
| FOP | フラップ手術単独施行 |
| 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 |
| Supportive periodontal therapy（Supportive periodontal treatment） | 歯周基本治療、歯周外科治療、口腔機能回復（修復・補綴）治療により病状安定となった歯周組織の状態を維持するための治療 |
| ウィ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、スケーリング・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 |
| 遠心 | 正中に遠い方向 |
| 角化歯肉 | 歯肉辺縁から歯肉歯槽粘膜境までの歯肉 |
| 角化歯肉幅 | 歯肉辺縁から歯肉歯槽粘膜境までの距離 |
| 近心 | 正中に近い方向 |
| 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<br>3 壁性：骨欠損が三つの骨壁によって囲まれているもの<br>2 壁性：骨欠損が二つの骨壁によって囲まれているもの<br>1 壁性：骨欠損部に骨壁が一つしかないもの<br>4 壁性：歯根を骨欠損がぐるりと取り囲むもの |
| 骨補填材 | 骨移植術に用いる材料 |
| 根管処置 | 根管に対する治療の総称。主に根管の感染源の除去を目的とした治療 |
| 根尖性歯周炎 | 根尖部歯周組織の炎症性変化を主体とした病変。その大半は根管を経由した物理化学的刺激又は細菌性刺激（感染）が根尖孔を経て根尖周囲組織に波及することによって生じる |
| 歯間部 | 隣接する歯と歯の間。隣接歯が存在しない場合には、存在を仮定して設定する |
| 事後調査 | 1D-02 試験で治験薬投与 72 週後に安全性を確認する目的で実施した調査 |
| 歯根破折 | 外力により歯根に起こる破折 |

表 2.7.6-2 用語の定義（2/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 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 |
| 歯周組織検査 | 歯周病の進行程度や原因を把握するための検査。歯肉の炎症状態の検査、プロービングポケットデプスの検査、臨床的アタッチメントレベルの検査、口腔衛生状態の検査、歯の動揺度の検査などがある |
| 歯周組織再生誘導法（GTR 法） | GTR 膜を用いて、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で新付着を形成する術式。GTR 膜は医療機器として日本でも承認されている |
| 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 |
| 歯肉炎指数 | 歯肉炎の程度を評価する指数。軽く歯肉溝内を触診するようにプローブを用い、以下の基準に従い評価する<br>0：正常歯肉<br>1：軽度の炎症（色のわずかな変化やわずかな浮腫、プローブで触診しても出血しない）<br>2：中等度の炎症（発赤、浮腫や光沢のあるもので、プローブで触診すると出血する）<br>3：高度の炎症（著しい発赤、浮腫や潰瘍があり、自然出血傾向があるもの） |
| 歯肉出血指数 | 歯肉溝、特に歯肉辺縁部付近の炎症の有無を知るための指標。プローブを歯肉溝に対して [redacted] g の圧で挿入した 10 秒後の出血の有無 |
| 歯肉増殖 | 歯肉組織のコラーゲン線維の過剰増生などによる歯肉肥大 |
| 初期治療 | 歯周基本治療と同義 |
| 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 |
| 組織付着療法 | 歯根面及び歯周ポケットの内部に蓄積した細菌及び細菌由来の汚染物質を徹底的に取り除き、付着様式を問わず歯肉が根面に付着するのを促すことを主目的とした外科手術。本療法には歯周ポケット掻爬術、新付着術、フラップキュレッタージ、ウィドマン改良フラップ手術などが含まれる |

表 2.7.6-2 用語の定義（3/3）

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 動揺度 | 歯の動揺の程度や方向を表す指標。ピンセットで約 250 g の負荷を加え、以下の基準に従い評価する<br>0（0 度）: 生理的動揺（0.2 mm 未満の動きで、ほとんど動くと感じない）<br>1（1 度）: 軽度の動揺（唇舌方向に 0.2～1.0 mm 動く）<br>2（2 度）: 中等度の動揺（唇舌方向に 1.0～2.0 mm 動き、近遠心方向にも動く）<br>3（3 度）: 高度の動揺（唇舌方向に 2.0 mm 以上動き、垂直方向にも動く） |
| 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） |
| プラーク指数 | 歯肉辺縁部のプラーク付着量を評価する指数。歯面を以下の基準に従い評価する<br>0：プラークが全くない<br>1：肉眼ではプラークの付着が不明であるが、プローブで探ると付着がみられる<br>2：ポケット内や辺縁歯肉部に、少量～中等度のプラークがプローブを用いなくても肉眼で認められる<br>3：ポケット内や辺縁歯肉上に、多量のプラークが付着している |
| 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、不良肉芽組織の掻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（プロービングデプス） | 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 |
| 辺縁歯肉の退縮量 | セメント-エナメル境から根尖側方向への辺縁歯肉の移動距離 |
| 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 |
| メインテナンス（メンテナンス） | 歯周基本治療、歯周外科治療、修復・補綴治療により治癒した歯周組織の状態を長期間維持するための健康管理 |
| 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 2.7.6-3 試験ごとに異なる用語の定義 1

| 定義 | 評価・治験薬投与の対象となる歯に関する用語 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1D-04 | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
| 有効性を評価する歯周組織欠損 | - | 被験部位 | 被験部位 | 評価部位 1) | 評価部位 |
| 有効性を評価する歯周組織欠損が属する歯 | - | 被験歯 | 被験歯 | 被験歯 | 評価歯 |
| 治験薬を投与する歯周組織欠損 | 投与部位 | 被験部位 | 被験部位 | 評価部位 1) | - |
| 治験薬を投与する歯周組織欠損が属する歯 | 被験歯 | 被験歯 | 被験歯 | 被験歯 | 治験薬投与歯 2) |
| 治験薬を投与する歯周組織欠損が属する歯及びその隣接歯 | - | - | - | 被験部位 | 特定歯 3) |

1) 5.3.5.1-3 で定義した用語だが本項で用いなかった
2) 評価歯を含む 1 歯以上
3) FOP 群の場合は評価歯及びその隣接歯

表 2.7.6-4 試験ごとに異なる用語の定義 2

| 定義 | 有効性評価に関する用語 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1D-01 | 1D-02 | 1D-03 | 1D-05 |
| 手術前後の、X 線写真上でのセメント-エナメル境（明瞭でない場合は修復物のマージンなどの位置）と欠損底部の距離の差（手術前値-手術後値） | - | - | - | 新生歯槽骨の増加量 |
| 手術前の、X 線写真上での骨欠損深さに対する新生歯槽骨の増加量の割合（%） | 歯槽骨の高さの増加率 | 新生歯槽骨の増加率 | 新生歯槽骨の増加率 | 新生歯槽骨の増加率 |
| 手術前後の臨床的アタッチメントレベルの差（手術前値-手術後値） | 臨床的アタッチメントレベルの増加量 | 臨床的アタッチメントレベルの増加量 | 臨床的アタッチメントの獲得量 | 臨床的アタッチメントの獲得量 |

表 2.7.6-5 治療群に関する用語の定義

| 治療群 | 定義 |
|---|---|
| EMD 群 | 1D-05 試験でエムドゲイン®ゲルを投与した群 |
| FOP 群 | 1D-05 試験でフラップ手術単独施行し、治験薬を投与しなかった群 |
| KCB-1 群 | 1B-01 試験で KCB-1 を投与した群 |
| KCB-1D 群 | 1D-01 試験～1D-05 試験で KCB-1D を投与した群<br>ただし、用量別に治療群を示す場合は以下のとおり記載した<br>・0.03%群：KCB-1D 0.03%を投与した群<br>・0.1%群：KCB-1D 0.1%を投与した群<br>・0.2%群：KCB-1D 0.2%を投与した群<br>・0.3%群：KCB-1D 0.3%を投与した群<br>・0.4%群：KCB-1D 0.4%を投与した群 |
| プラセボ群 | 1B-01 試験及び 1D-01 試験～1D-03 試験でプラセボを投与した群 |

## 表 2.7.6-6 臨床試験一覧表（1/2）

| 試験番号<br>試験区分 | 試験デザイン | 対象患者<br>被験者数（目標/登録[1]/投与[2]）<br>投与部位、投与回数 | 治験薬/投与量 | 被験者数<br>（投与） | 観察期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>（資料番号）<br>評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1B-01<br>第 I 相<br>静脈内単回<br>投与試験 | 無作為化<br>単盲検<br>Step up 方式（4step）<br>プラセボ対照 | 健康成人男子<br>32 名/ 32 名/ 32 名<br>静脈内<br>単回投与 | プラセボ | 8 名 | 薬物動態：24 時間<br>安全性：2 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.3.1-1）<br>参考資料 |
| | | | KCB-1 1 μg | 6 名 | | |
| | | | KCB-1 3 μg | 6 名 | | |
| | | | KCB-1 10 μg | 6 名 | | |
| | | | KCB-1 30 μg | 6 名 | | |
| 1D-04<br>第 III 相<br>臨床薬理試験 | 多施設共同<br>非盲検<br>並行群間比較 | 辺縁性歯周炎患者<br>24 名/ 25 名/ 25 名<br>歯槽骨欠損部（1 部位以上）<br>単回投与 | KCB-1D 0.3% 0.2 mL | 8 名 | 安全性<br>・全身所見：4 週間<br>・口腔内所見：4 週間<br>・臨床検査：4 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.3.2-1）<br>評価資料 |
| | | | KCB-1D 0.3% 0.6 mL | 17 名 | | |
| 1D-01<br>第 II 相<br>探索的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>中央登録方式<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 辺縁性歯周炎患者<br>80 名/ 80 名/ 79 名<br>歯槽骨欠損部（1 部位）<br>単回投与 | プラセボ 0.2 mL | 20 名 | 有効性：36 週間<br>安全性<br>・全身所見：36 週間<br>・臨床検査：4 週間<br>・口腔内所見：36 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.5.1-1）<br>評価資料 |
| | | | KCB-1D 0.03% 0.2 mL | 19 名 | | |
| | | | KCB-1D 0.1% 0.2 mL | 20 名 | | |
| | | | KCB-1D 0.3% 0.2 mL | 20 名 | | |
| 1D-01A<br>第 II 相<br>探索的試験追跡調査 | 多施設共同<br>非盲検<br>プラセボ対照 | 1D-01 試験の治験薬投与被験者<br>79 名[3]のうち 67 名[4]<br>（新たに治験薬を投与せず<br>観察のみ） | プラセボ 0.2 mL | 19 名[4] | 安全性<br>・口腔内所見：投与 83～132 週後<br>（観察時点） | |
| | | | KCB-1D 0.03% 0.2 mL | 15 名[4] | | |
| | | | KCB-1D 0.1% 0.2 mL | 17 名[4] | | |
| | | | KCB-1D 0.3% 0.2 mL | 16 名[4] | | |

1) 1D-03 試験及び 1D-05 試験では本登録
2) 1D-05 試験では FOP 群も含む
3) 1D-01 試験で治験薬を投与した被験者
4) 1D-01A 試験として、1D-01 試験から継続して安全性を評価した被験者
5) 悪性腫瘍と死亡については、36 週間観察した
6) 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
7) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検
8) 分析感度を事後的に確認するための参考群
9) 治験薬投与歯・隣接歯（FOP 群では評価歯・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

## 表 2.7.6-6 臨床試験一覧表（2/2）

| 試験番号<br>試験区分 | 試験デザイン | 対象患者<br>被験者数（目標/登録[1] /投与[2]）<br>投与部位、投与回数 | 治験薬/投与量 | 被験者数<br>（投与） | 観察期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>（資料番号）<br>評価/参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1D-02<br>第 II 相<br>用量反応試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>中央登録方式<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 辺縁性歯周炎患者<br>240 名/ 267 名/ 253 名<br>歯槽骨欠損部（1 部位）<br>単回投与 | プラセボ 0.2 mL | 63 名 | 有効性：36 週間<br>安全性<br>・全身所見：36 週間<br>・口腔内所見：72 週間<br>・臨床検査：4 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.5.1-2）<br>評価資料 |
| | | | KCB-1D 0.2% 0.2 mL | 68 名 | | |
| | | | KCB-1D 0.3% 0.2 mL | 58 名 | | |
| | | | KCB-1D 0.4% 0.2 mL | 64 名 | | |
| 1D-03<br>第 III 相<br>検証的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>二重盲検<br>中央登録方式<br>プラセボ対照<br>並行群間比較 | 辺縁性歯周炎患者<br>300 名/ 328 名/ 323 名<br>歯槽骨欠損部（1 部位）<br>単回投与 | プラセボ 0.2 mL | 108 名 | 有効性：36 週間<br>安全性<br>・全身所見：4 週間[5]<br>・口腔内所見：36 週間[6]<br>・臨床検査：4 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.5.1-3）<br>評価資料 |
| | | | KCB-1D 0.3% 0.2 mL | 215 名 | | |
| 1D-05<br>第 III 相<br>検証的試験 | 多施設共同<br>無作為化<br>盲検化[7]<br>中央登録方式<br>既存治療対照<br>並行群間比較 | 辺縁性歯周炎患者<br>240 名/ 274 名/ 267 名<br>歯槽骨欠損部（1 部位以上）<br>単回投与 | FOP[8] | 43 名 | 有効性：36 週間<br>安全性<br>・全身所見：4 週間[5]<br>・口腔内所見：36 週間[9]<br>・臨床検査：4 週間 | 完了<br>完全な報告書<br>（5.3.5.1-4）<br>評価資料 |
| | | | EMD 最大 0.7 mL | 113 名 | | |
| | | | KCB-1D 0.3% 最大 0.4 mL | 111 名 | | |

1) 1D-03 試験及び 1D-05 試験では本登録
2) 1D-05 試験では FOP 群も含む
3) 1D-01 試験で治験薬を投与した被験者
4) 1D-01A 試験として、1D-01 試験から継続して安全性を評価した被験者
5) 悪性腫瘍と死亡については、36 週間観察した
6) 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
7) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検
8) 分析感度を事後的に確認するための参考群
9) 治験薬投与歯・隣接歯（FOP 群では評価歯・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

2. 有害事象の集計結果が総括報告書と異なる試験

本項で示した有害事象の集計結果が、総括報告書と異なる試験について補足する。

(1) 探索的試験（1D-01 試験）

総括報告書では MedDRA/J ver. 6.0 及び ver. 6.1 の PT 別に発現被験者数（割合）を集計した結果を示したが、本項では MedDRA/J ver. 6.1 の SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を集計した結果を示した。

(2) 用量反応試験（1D-02 試験）

総括報告書では MedDRA/J ver. 10.0 の PT 別に発現被験者数（割合）を集計した結果を示したが、本項では MedDRA/J ver. 10.0 の SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を集計した結果を示した。

1) 事後調査での口腔内の有害事象

総括報告書で有害事象として取り扱った副鼻腔炎 1 名 1 件（0.3%群）、顎関節症候群 1 名 1 件（0.4%群）、関節痛及び関節摩擦音 1 名各 1 件（0.4%群）は、発現部位が口腔内ではないため本項に示さなかった。

また、総括報告書では治験薬投与被験者数に対する有害事象の発現割合を示したが、本項では事後調査を実施した被験者数に対する割合を示した。

### 2.7.6.1 静脈内単回投与試験（1B-01）

資料番号 5.3.3.1-1（参考）

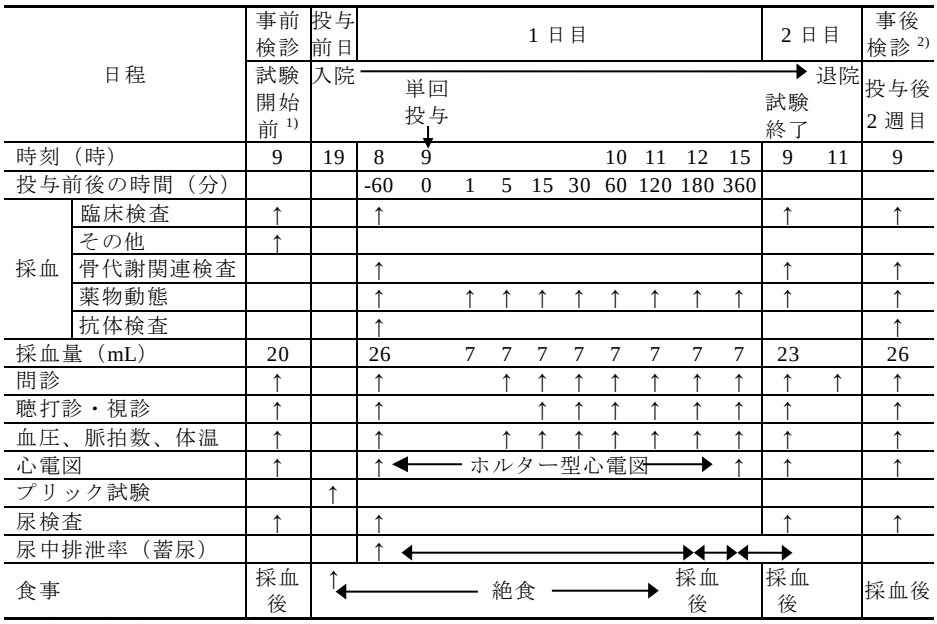
1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

**表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（1/3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | KCB-1B 第 I 相臨床試験 -静脈内単回投与- |
| 開発のフェーズ | 第 I 相 |
| 治験の目的 | 健康成人男子志願者に対する KCB-1 の静脈内単回投与での安全性及び薬物動態を検討する。 |
| デザイン | 無作為化、単盲検（被験者）、Step up 方式（4 Step） |
| 対象 | 健康成人男子志願者<br>1. 組み入れ基準<br>(1) 性別：男性<br>(2) 年齢：20～35 歳<br>(3) BMI が 18～27 kg/m$^2$ の者｛BMI =［体重（kg）］/［身長（m）］$^2$｝<br>(4) 肝疾患・腎疾患・心疾患・血液疾患等の既往歴のない者<br>(5) 本人又は家族にアレルギー又は特異体質のない者<br>(6) 麻薬中毒・アルコール中毒の経験のない者<br>(7) 投与開始前 2 週間以内に何ら薬剤を使用していない者<br>(8) 本試験前の 6 ヵ月間に他の臨床試験に参加していない者<br>(9) 本試験前の 3 ヵ月間に 400 mL を超える採血を受けていない者<br>(10) 事前検診で異常が認められず、治験責任（分担）医師が被験者として適当と認めた者<br>2. 除外基準<br>特に除外基準は設定しなかったが、組み入れ基準に合致しない者及び治験責任（分担）医師が本治験に不適切と判断した者は除外した。また、投与前日に実施したプリック試験で、陽性及び判定不能の被験者も本治験から除外することとした。 |
| 被験者数 | 各 Step 8 名（KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名）、計 32 名<br>ただし、各 Step は異なる被験者で行った。 |
| 治験薬 | 1. プラセボ：生理食塩液 10 mL<br>2. KCB-1：1 バイアル中に塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF, basic Fibroblast growth factor）100 μg 含有、用時溶解型製剤 |

**表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（2/3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与量・投与方法 | あらかじめ各 Step で KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名を無作為に割り付けたキーテーブルを作成した。キーテーブルに従い、実薬又はプラセボを被験者に分からないように投与を行う、単盲検法による用量漸増試験とした。投与は、キーテーブルに従い、KCB-1 群は実薬（KCB-1 凍結乾燥品 100 μg）を生理食塩液 10 mL で溶解後、直ちに各投与量に応じた用量を、プラセボ群は生理食塩液を各投与量に応じた用量を静脈内に Bolus で単回投与した。<br>Step 1：0.1 mL（KCB-1 1 μg 投与）<br>Step 2：0.3 mL（KCB-1 3 μg 投与）<br>Step 3：1.0 mL（KCB-1 10 μg 投与）<br>Step 4：3.0 mL（KCB-1 30 μg 投与） |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |
| 併用薬 | 投与開始 2 週間前から事後検診日まで他の薬剤の使用を禁止することとした。 |
| 観察・検査項目 | 1. 自覚症状<br>2. 一般所見<br>3. 理学的検査［血圧、脈拍数、体温（腋窩）、心電図］<br>4. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固・線溶系検査、尿検査）<br>5. 骨代謝関連検査（血清検査、尿検査）<br>6. 抗体検査<br><br>**観察・検査スケジュール**<br><br> |

1) 試験開始前 2 週間以内
2) 臨床検査値の評価は，「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準案」に準じ、異常変動が認められた場合を異常変動「有」とし、正常又は投与前の状態に回復するまで追跡調査を行った
注 1：試験開始 1 週間前からすべての薬剤を禁止し、2 日前から過労、睡眠不足、暴食を避けることとした
注 2：入院日の午後 10 時より投与後 3 時間まで絶食とした

**表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（3/3）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目及び評価基準 | 安全性、薬物動態について、以下の基準で評価した。<br>1. 薬物動態<br>投与群別に、血清中及び尿中薬物濃度を求め、薬物速度論的パラメータ及び尿中排泄率を算出し、それらの統計・解析結果を基準に評価した。<br>2. 安全性<br>一般所見及び自覚症状、理学的検査については、異常をその内容、発現時期及び程度等を基準に治験責任（分担）医師が総合的に判断した。臨床検査については、事後検診までの検査値推移を「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案」に準じ、異常変動の有無を判断した。 |
| 統計解析 | 1. 薬物動態<br>KCB-1 の血清中薬物動態及び尿中排泄について、各投与群別に、各測定時点の血清中濃度、尿中濃度及び尿中排泄率（投与前、0～3 時間、3～6 時間、6～24 時間）の平均と標準偏差を算出した。<br>薬物速度論的パラメータについて、各被験者の血清中濃度の推移を 2-コンパートメントモデルに当てはめ、非線型最小二乗法を用いた回帰計算により、各 Step に応じて、血清中濃度曲線下面積、消失半減期及びクリアランス等を求め、各投与群別に平均値と標準偏差を算出した。また、必要に応じて計量値には Student の t 検定、計数値には$\chi^2$検定等を行った。<br>2. 安全性<br>副作用及び一般臨床検査値異常変動の有無を集計し、その一覧表及び発現割合を算出した。一般臨床検査及び骨代謝関連検査の経時的な推移を集計した。また、抗 KCB-1 抗体について、その発現の有無を検討した。 |
| 治験総括医師 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted]、1 医療機関 1 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施期間 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日（Step 1 の事前検診日）～<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終追跡調査日） |

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

本治験に組み入れられ、無作為割付けされた各 Step 8 名（KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名）、合計 32 名に治験薬が投与され、32 名の被験者全員が治験を完了した。

2) 被験者の取扱い

本治験に参加した全 32 名を薬物動態及び安全性の評価対象とした。

3) 治療の遵守／曝露

治験薬はすべての被験者で、計画どおり静脈内に Bolus で単回投与された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象とした 32 名の Step ごとの要約を表 2.7.6.1-2 に示す。

**表 2.7.6.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性**

| Step | | 年齢（歳） | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（$kg/m^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| Step 1 | 平均値 | 23 | 170.0 | 62.8 | 21.6 |
| | 標準偏差 | 1 | 6.9 | 8.1 | 1.5 |
| Step 2 | 平均値 | 21 | 174.5 | 62.7 | 20.6 |
| | 標準偏差 | 1 | 3.6 | 2.0 | 0.8 |
| Step 3 | 平均値 | 25 | 171.8 | 66.3 | 22.5 |
| | 標準偏差 | 4 | 8.7 | 12.2 | 3.6 |
| Step 4 | 平均値 | 22 | 172.7 | 62.2 | 20.8 |
| | 標準偏差 | 1 | 3.9 | 5.6 | 1.2 |
| 総平均 | | 23 | 172.3 | 63.5 | 21.4 |
| 標準偏差 | | 3 | 6.1 | 7.7 | 2.1 |
| 分散分析（P 値） | | 0.045 | 0.536 | 0.717 | 0.284 |

各 Step 8 名（KCB-1 群 6 名、プラセボ群 2 名）
Source：5.3.3.1-1 表 11.1

(3) 薬物動態の結果

健康成人男子に KCB-1 を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度の推移及び KCB-1 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

静脈内投与された KCB-1 は、2 相性の消失を示した。Step 1、Step 2 及び Step 3 で定量限界（10 pg/mL）以上の濃度を示した時点までの $AUC_{0\text{-}t}$ は、それぞれ 0.021 ng･hr/mL、0.154 ng･hr/mL 及び 0.482 ng･hr/mL と用量相関性が認められた。また、投与後 5 分の血清中濃度に用量相関性が認められた。これらの結果から、30 μg までの用量範囲では線形性が確認された。

Step 4 では、$T_{1/2}(\alpha)$及び $T_{1/2}(\beta)$はそれぞれ 0.08 ± 0.02 hr 及び 0.48 ± 0.08 hr と消失が早かった。また、$V_d$ 及び $CL_{total}$ はそれぞれ 0.317 ± 0.101 L/kg 及び 1.064 ± 0.309 L/hr/kg となった。

尿中 KCB-1 濃度はいずれの Step でも定量限界濃度（20 pg/mL）未満であり、本治験の投与量での KCB-1 静脈内投与後の KCB-1 の尿中への移行は低いものと考えられた（5.3.3.1-1 表 5）。

表 2.7.6.1-3 健康成人男子に KCB-1 を静脈内投与したときの血清中 KCB-1 濃度

| 時点 | 血清中 KCB-1 濃度（ng/mL） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Step 1（1 μg 投与） | Step 2（3 μg 投与） | Step 3（10 μg 投与） | Step 4（30 μg 投与） |
| 投与前 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| 1 分後 | 0.123 ± 0.068 | 0.200 ± 0.206 | 1.728 ± 1.019 | 2.929 ± 2.627 |
| 5 分後 | 0.033 ± 0.010 | 0.101 ± 0.012 | 0.501 ± 0.109 | 1.573 ± 0.385 |
| 15 分後 | N.D. | 0.014 ± 0.002 | 0.096 ± 0.038 | 0.405 ± 0.119 |
| 30 分後 | N.D. | N.D. | 0.027 ± 0.011 | 0.143 ± 0.043 |
| 1 時間後 | N.D. | N.D. | N.D. | 0.045 ± 0.013 |
| 2 時間後 | N.D. | N.D. | N.D. | 0.011 ± 0.006 |
| 3 時間後 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| 6 時間後 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| 24 時間後 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| 14 日後 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |

平均値±標準偏差、各 Step 6 名（KCB-1 群）
N.D.：定量限界（10 pg/mL）未満
Source：5.3.3.1-1 付録 16.2.2 表 2

表 2.7.6.1-4 健康成人男子に KCB-1 を静脈内投与したときの KCB-1 の薬物動態パラメータ

| 投与量 | Vc（L/kg） | Vd（L/kg） | $T_{1/2}(\alpha)$（hr） | $T_{1/2}(\beta)$（hr） | $AUC_{0\text{-}t}$（ng･hr/mL） | $AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･hr/mL） | $CL_{total}$（L/hr/kg） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 μg | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 μg | - | - | - | - | 0.021 ± 0.009 | - | - |
| 10 μg | - | - | - | - | 0.154 ± 0.040 | - | - |
| 30 μg | 0.165 ± 0.062 | 0.317 ± 0.101 | 0.08 ± 0.02 | 0.48 ± 0.08 | 0.482 ± 0.136 | 0.492 ± 0.137 | 1.064 ± 0.309 |

平均値±標準偏差、各 Step 6 名（KCB-1 群）
$AUC_{0\text{-}t}$：定量限界（10 pg/mL）以上の濃度を示した時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$:定量限界以上の濃度を示した最終時点の値をβ相の傾きで除した値を$AUC_{0\text{-}t}$に加算して求めた AUC
Source：5.3.3.1-1 付録 16.2.2 表 3、付録 16.2.2 表 4

(4) 安全性の結果

1) 全般的な有害事象の発現状況

Step 1 では KCB-1 群で腹痛が 1 名、Step 2 では頭痛が KCB-1 群、プラセボ群に各 1 名及び咽頭痛が KCB-1 群、プラセボ群に各 1 名に認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失した。また、いずれも本治験薬との因果関係はないものと判断した。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験期間中に死亡あるいはその他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象（程度が高度の有害事象、悪性腫瘍又は良性腫瘍）は認められなかった。

3) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動（有害事象）は、Step 1 では、単球増加及び総コレステロール低下が各 1 名（すべて KCB-1 群）に認められた。Step 2 では、尿蛋白増加が 2 名（すべて KCB-1 群）、好中球減少、リンパ球増加、C-反応性蛋白上昇、クレアチンキナーゼ上昇、尿 pH 上昇及び尿沈渣異常が各 1 名（すべて KCB-1 群）、血小板数減少及び尿潜血陽性が各 1 名（すべてプラセボ群）で認められた。Step 3 では、白血球増加、好中球減少、リンパ球増加、単球増加、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ上昇、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ上昇、乳酸脱水素酵素上昇、クレアチンキナーゼ上昇及び尿蛋白増加が各 1 名（すべてプラセボ群）に認められた。Step 4 では、クレアチンキナーゼ上昇が 2 名（KCB-1 群 1 名及びプラセボ群 1 名）、プロトロンビン時間の延長及びフィブリノーゲン減少が各 1 名（すべてプラセボ群）で認められた。

臨床検査値の異常変動は、発現の時期及び被験者個々の状況等から、本治験薬との因果関係はないものと考えた。

4) バイタルサイン及び心電図

理学的検査及び 12 誘導心電図では、全期間を通じて、生理的変動範囲を逸脱すると思われる変動及び異常はみられなかった。

投与 1 時間前から投与後 3 時間までのホルター型心電図では、正常域を逸脱すると思われる上室性及び心室性期外収縮が、全 Step で、KCB-1 群及びプラセボ群ともに散見されたが、いずれも、各被験者の生理的変動の範囲内であり、臨床上特に問題はないと判断した。

5) 骨代謝関連検査

治験期間を通じて臨床上問題となる骨代謝異常の所見はみられなかった。

6) 血清中抗 KCB-1 抗体

全 Step を通じて、投与後 2 週目の抗体価の上昇はみられなかった。

3. 結論

健康成人男子に KCB-1 又はプラセボを静脈内単回投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

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、副作用は認められなかった。

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）以下であり、KCB-1 の尿中への移行は低いものと考えられた。

### 2.7.6.2 臨床薬理試験（1D-04）

資料番号 5.3.3.2-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

**表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（1/4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | KCB-1D 臨床薬理試験 -血中濃度の検討- |
| 開発のフェーズ | 第 III 相 |
| 治験の目的 | 辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に、0.3% KCB-1D 0.6 mL を投与し、血中濃度推移及び安全性をこれまでの最大投与容量である 0.2 mL 群と比較する。 |
| デザイン | 1. 多施設共同非盲検試験<br>2. 群の構成比 0.6 mL 群：0.2 mL 群= 2：1 |
| 対象 | フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎<br>1. 組み入れ基準<br>(1) 治験責任（分担）医師が、歯周組織検査や X 線写真等からフラップ手術施行部位に垂直性骨欠損を有すると判断した患者<br>(2) 治験責任（分担）医師が、登録時に選択する量の治験薬を全量投与することが可能と判断した患者<br>(3) 登録までに手術部位の歯周基本治療（炎症及び咬合性外傷に対する原因除去療法）が達成されている患者<br>(4) Widman 改良法に準じたフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する患者<br>(5) フラップ手術後の通常の術後管理に従ってメンテナンス（Supportive periodontal therapy）を行うことが可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者<br>(6) 口腔衛生が確立しており、治験薬投与後も治験責任（分担）医師の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者<br>(7) 同意取得時に 20 歳以上の患者（性別、入院・外来の別は不問）<br>2. 除外基準<br>(1) 悪性腫瘍を合併している、又はその既往がある患者<br>(2) 登録前口腔内診断で、悪性腫瘍、前癌病変又はそれらが疑われる所見がある患者<br>(3) 異常な歯肉増殖が認められる、又はその既往がある患者<br>(4) ビスホスホネート系薬剤を使用したことがある患者<br>(5) 骨粗鬆症を合併している患者<br>(6) たん白製剤に対する過敏症の既往がある患者<br>(7) 妊娠中、授乳中、治験参加期間中に妊娠を希望している、又は妊娠の可能性がある患者（登録前妊娠検査により判断） |

**表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（2/4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | (8) 肝障害・腎障害・血液障害の重篤度について、登録までの臨床検査で臨床検査値が「登録前臨床検査値の判定基準」に該当する患者<br>(9) 登録までの検査で血圧が収縮期 160 mmHg 以上あるいは拡張期 110 mmHg 以上である患者<br>(10) 登録前臨床検査で糖化ヘモグロビン（日本糖尿病学会値）［HbA1c（JDS）, Hemoglobin A1c（Japan diabetes society)］が 6.5%以上であり、登録までに 6.5%未満に低下しない患者<br>(11) 治験薬投与 4 週後までに手術部位の安全性評価に影響を及ぼす外科的処置を行う必要がある患者<br>(12) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL 以上の採血を行った患者<br>(13) 治験薬投与前 24 週以内に他の治験薬を投与された患者<br>(14) 第 III 相検証的試験（1D-03）に参加している患者<br>(15) その他、治験責任（分担）医師により本治験の対象として不適当と判断される患者 |
| 被験者数 | 1. 計画時目標被験者数：0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 16 名､計 24 名<br>2. 登録被験者数：0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名､計 25 名<br>3. 治験薬投与被験者数：0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名､計 25 名<br>4. 薬物動態解析対象集団：0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名､計 25 名<br>5. 安全性解析対象集団：0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名､計 25 名 |
| 治験薬 | KCB-1D：一般名 トラフェルミン（遺伝子組換え）<br>KCB-1D 凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解し、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC, Hydroxypropylcellulose）製剤とした。<br>1. 0.3%：1 シリンジ中にトラフェルミン（遺伝子組み換え）として 810 μg（97.2 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>2. 添付溶解液：HPC 液 0.27 mL<br>3. 剤形：外用液剤（歯科用剤） |
| 投与量・投与方法 | 1. 用量<br>(1) 0.2 mL 群：KCB-1 として 0.6 mg（72 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL（治験薬セット 1 箱が 1 名分）<br>(2) 0.6 mL 群：KCB-1 として 1.8 mg（216 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.6 mL（治験薬セット 3 箱が 1 名分）<br>2. 投与方法<br>フラップ手術時にスケーリング及びルートプレーニングを行った後、被験歯の歯槽骨欠損部に HPC 製剤全量を単回投与した。 |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |

**表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（3/4）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>併用療法・併用薬</td><td>1. 併用禁止薬剤<br>「ビスホスホネート系薬剤」は治験薬投与 4 週後まで使用しないこととした。<br>2. 禁止療法<br>手術部位の安全性評価に影響を及ぼす外科的処置は、治験薬投与 4 週後まで行わないこととした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>1. 口腔内所見（自覚症状・他覚所見）の観察<br>2. 全身所見（自覚症状・他覚所見）の観察<br>3. 臨床検査<br>4. 血清中抗 KCB-1 抗体<br>5. 血清中 KCB-1 濃度<br><br>観察・検査スケジュール<br>
<table>
<tr><th>実施時期<br>実施項目</th><th>同意取得まで</th><th>登録前検査</th><th>登録</th><th>治験薬投与前</th><th>治験薬投与</th><th colspan="7">投与後観察期間</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th>1 時間後</th><th>2 時間後</th><th>4 時間後</th><th>24 時間後</th><th>1 週後</th><th>2 週後</th><th>4 週後</th></tr>
<tr><td>同意説明・取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景調査</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔内診断</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血圧測定</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>登録</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>手術・治験薬投与・投与連絡</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全身所見・口腔内所見の調査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血清中抗 KCB-1 抗体</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>血清中 KCB-1 濃度</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象の観察期間 1)</td><td colspan="4"></td><td>←</td><td colspan="6">→</td></tr>
</table>
1) 投与 4 週後までに認められた有害事象が回復しなかった場合、投与 4 週後の観察で有害事象が認められた場合には、必要に応じて追跡調査を実施した</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 血中濃度推移の評価項目<br>(1) 血清中 KCB-1 濃度<br>2. 安全性の評価項目<br>(1) 副作用発現の有無<br>(2) 血清中抗 KCB-1 抗体</td></tr>
</table>

**表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（4/4）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 1. 人口統計学的及び他の基準値の特性<br>人口統計学的項目及び他の基準値の特性について、計量値は基本統計量、計数値は頻度をそれぞれ求めた。<br>2. 安全性<br>各群別に集計・解析を行った。<br>(1) 有害事象<br>事象名（医師記載及び MedDRA/J の PT）、発現日、消失日、手術部位にかかるものか否か、程度、重篤度、処置、転帰、転帰確認日及び薬剤との関連性を一覧表に要約するとともに、SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を、程度別又は因果関係別に発現件数を集計した。<br>(2) 臨床検査に関する解析<br>患者ごとの個々の異常値を一覧表にまとめ、時点ごとに計量値は基本統計量、異常値を示した被験者数を求め、定性値（-、±、+等）はクロス表を作成した。また、個々の患者の変化を検討するために、投与前を基準に投与後の各時点について計量値は散布図を作成し、計数値はクロス表を作成した。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」による分類可能な項目では、グレードについて同様にクロス表を作成した。<br>(3) 血清中 KCB-1 濃度<br>一覧表に要約し、基本統計量を求めた。<br>(4) 血清中抗 KCB-1 抗体<br>一覧表に要約した。 |
| 医学専門家 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他、計 6 医療機関 6 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 治験実施期間 | [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 被験者登録日）～<br>2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日） |

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

本治験の対象として適切なフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者 28 名から文書による同意を取得し、このうち組み入れ基準に適合している 25 名（0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名）が登録された。登録した全被験者 25 名に、治験責任（分担）医師が登録時に選択した容量の治験薬が投与された。3 名の登録しなかった理由は除外基準抵触のためであった。観察期間中に治験を中止した被験者はなく、治験薬を投与した全被験者が治験を完了した。

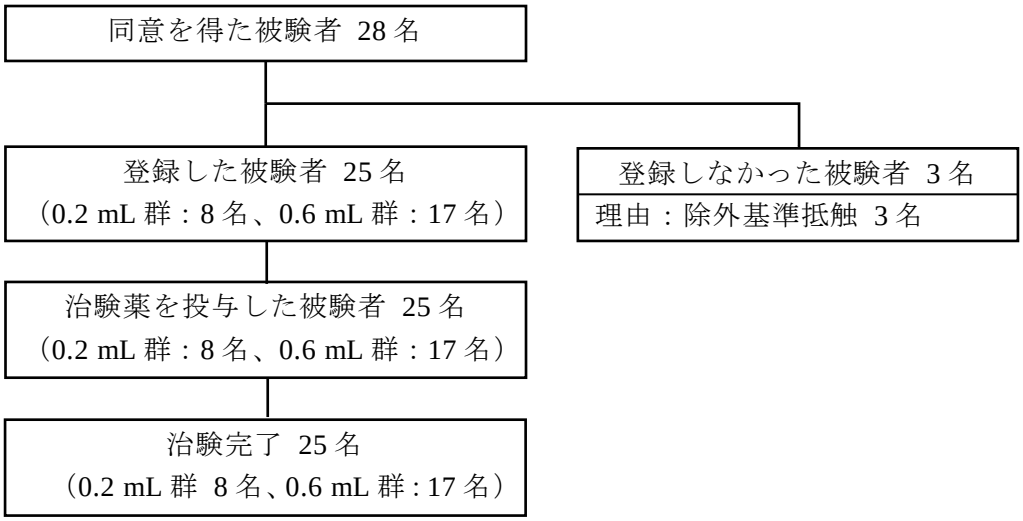



**図 2.7.6.2-1 被験者の内訳**

Source：5.3.3.2-1 図 10.1.1

2) 被験者の取扱い

治験薬が投与された全被験者 25 名（0.2 mL 群 8 名、0.6 mL 群 17 名）を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

3) 治療の遵守／曝露

治験薬は、治験薬の安定性が保証されている調製後 24 時間以内に、全被験者に投与された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性について表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。

**表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（薬物動態解析対象集団）**

| 項目 | 分類 | 被験者数 | |
|---|---|---|---|
| | | 0.2 mL | 0.6 mL |
| 総被験者数 | | 8 | 17 |
| 性別 | 男 | 2 | 8 |
| | 女 | 6 | 9 |
| 高齢者・非高齢者 | 非高齢者（65 歳未満） | 7 | 15 |
| | 高齢者（65 歳以上） | 1 | 2 |
| 合併症の有無 | なし | 2 | 8 |
| | あり | 6 | 9 |
| 治験薬を投与した総歯数（歯） | 1 | 6 | 0 |
| | 2 | 0 | 1 |
| | 3 | 1 | 4 |
| | 4 | 0 | 3 |
| | 5 | 1 | 7 |
| | 6 | 0 | 1 |
| | 7 | 0 | 0 |
| | 8 | 0 | 0 |
| | 9 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 |
| | 11 | 0 | 1 |
| | 12 | 0 | 0 |

Source：5.3.3.2-1 表 14.1a

**表 2.7.6.2-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（薬物動態解析対象集団）**

| 項目 | | 投与群 | |
|---|---|---|---|
| | | 0.2 mL | 0.6 mL |
| 総被験者数 | | 8 | 17 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 49.5 | 51.5 |
| | 標準偏差 | 12.50 | 10.16 |
| | 最大値 | 68 | 67 |
| | 75%点 | 56.5 | 62.0 |
| | 中央値 | 50.5 | 50.0 |
| | 25%点 | 43.5 | 44.0 |
| | 最小値 | 27 | 33 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.80 | 22.40 |
| | 標準偏差 | 4.675 | 3.159 |
| | 最大値 | 33.6 | 27.8 |
| | 75%点 | 23.35 | 24.50 |
| | 中央値 | 21.45 | 23.10 |
| | 25%点 | 20.10 | 19.60 |
| | 最小値 | 19.0 | 17.7 |

Source：5.3.3.2-1 表 14.1b

(3) 血中濃度推移の結果

1) 血清中 KCB-1 濃度

血清中 KCB-1 濃度の基本統計量及び推移を表 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-2 に示す。また、薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.2-5 に、投与群ごとの個々の被験者の血清中 KCB-1 濃度を表 2.7.6.2-6 に示す。

血清中 KCB-1 濃度の平均値±標準偏差は、0.6 mL 群では投与 2 時間後に最高値 0.0036 ± 0.00402 ng/mL を示したが、登録前検査時の値 0.0035 ± 0.00616 ng/mL と同程度であった。0.2 mL 群の平均値±標準偏差は投与前に最高値 0.0035 ± 0.00535 ng/mL を示した。治験薬投与後の平均血清中 KCB-1 濃度は両投与群ともに登録前検査又は投与前の値と同程度の値で推移した。

また、0.2 mL 群と 0.6 mL 群の $C_{max}$（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.0058 ± 0.00534 ng/mL、0.0053 ± 0.00503 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.0518 ± 0.05425 ng･hr/mL、0.0475 ± 0.03201 ng･hr/mL であり、投与容量の増加に伴う $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加はみられなかった。

個々の被験者での血清中 KCB-1 濃度の最高値は、0.6 mL 群の登録前検査時の 0.025 ng/mL であり、本治験では内在性 bFGF が定量下限（0.001 ng/mL）から 0.025 ng/mL までの濃度範囲でみられた。したがって、0.6 mL の 0.3% KCB-1D を歯槽骨欠損部へ投与した後に検出されたすべての血清中 KCB-1 濃度は、内在性 bFGF の濃度範囲を超えるものではなかった。

**表 2.7.6.2-4 血清中 KCB-1 濃度の基本統計量（薬物動態解析対象集団）**

| 投与群 | 検査時点 | 被験者数 | 基本統計量（ng/mL） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 0.2 mL | 登録前検査 | 8 | 0.0020 | 0.00378 | 0.000 | 0.0005 | 0.011 |
| | 投与前 | 8 | 0.0035 | 0.00535 | 0.000 | 0.0005 | 0.012 |
| | 投与 1 時間後 | 8 | 0.0028 | 0.00462 | 0.000 | 0.0015 | 0.014 |
| | 投与 2 時間後 | 8 | 0.0029 | 0.00419 | 0.000 | 0.0015 | 0.013 |
| | 投与 4 時間後 | 8 | 0.0026 | 0.00346 | 0.000 | 0.0015 | 0.010 |
| | 投与 24 時間後 | 8 | 0.0014 | 0.00185 | 0.000 | 0.0005 | 0.005 |
| 0.6 mL | 登録前検査 | 17 | 0.0035 | 0.00616 | 0.000 | 0.0010 | 0.025 |
| | 投与前 | 17 | 0.0019 | 0.00254 | 0.000 | 0.0010 | 0.010 |
| | 投与 1 時間後 | 17 | 0.0034 | 0.00394 | 0.001 | 0.0020 | 0.018 |
| | 投与 2 時間後 | 17 | 0.0036 | 0.00402 | 0.000 | 0.0030 | 0.015 |
| | 投与 4 時間後 | 17 | 0.0022 | 0.00239 | 0.000 | 0.0020 | 0.010 |
| | 投与 24 時間後 | 17 | 0.0013 | 0.00136 | 0.000 | 0.0010 | 0.004 |

定量下限未満は 0 として扱った
Source：5.3.3.2-1 表 14.2a

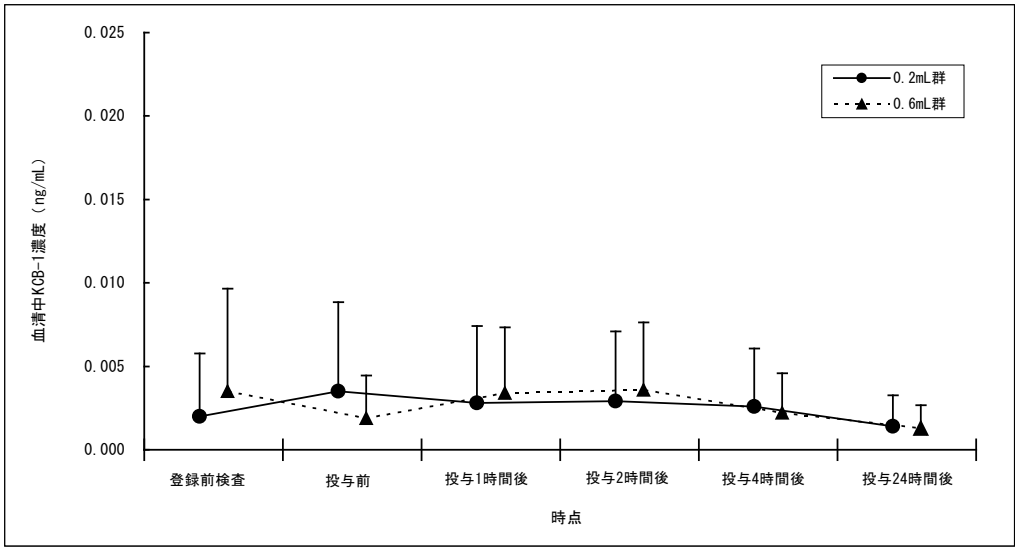



図 2.7.6.2-2 血清中 KCB-1 濃度の推移（薬物動態解析対象集団）
平均値+標準偏差
Source：5.3.3.2-1 図 14.2a

表 2.7.6.2-5 薬物動態パラメータの基本統計量（薬物動態解析対象集団）

| 薬物動態パラメータ | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| $C_{max}$ （ng/mL） | 0.2 mL | 8 | 0.0058 | 0.00534 | 0.001 | 0.0030 | 0.014 |
| | 0.6 mL | 17 | 0.0053 | 0.00503 | 0.001 | 0.0030 | 0.018 |
| $T_{max}$ （hr） | 0.2 mL | 8 | 3.46 | 4.143 | 0.0 | 1.50 | 10.0 |
| | 0.6 mL | 17 | 4.03 | 6.004 | 0.0 | 2.00 | 24.0 |
| $AUC_{0\text{-}24hr}$ （ng･hr/mL） | 0.2 mL | 8 | 0.0518 | 0.05425 | 0.001 | 0.0385 | 0.145 |
| | 0.6 mL | 17 | 0.0475 | 0.03201 | 0.001 | 0.0480 | 0.117 |
| 血中移行率 （%） | 0.2 mL | 8 | 0.54 | 0.563 | 0.0 | 0.40 | 1.5 |
| | 0.6 mL | 17 | 0.16 | 0.112 | 0.0 | 0.20 | 0.4 |

Source：5.3.3.2-1 表 14.2b

表 2.7.6.2-6 被験者ごとの血清中 KCB-1 濃度の推移

| 投与群 | 被験者 ID | 血清中 KCB-1 濃度（ng/mL） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 登録前検査 | 投与前 | 1 時間後 | 2 時間後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
| 0.2 mL | 01-02 | N.D. | N.D. | N.D. | 0.001 | N.D. | N.D. |
| | 01-04 | N.D. | N.D. | 0.002 | 0.001 | 0.010 | N.D. |
| | 02-02 | N.D. | N.D. | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.002 |
| | 02-05 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |
| | 04-03 | N.D. | 0.003 | N.D. | 0.002 | N.D. | N.D. |
| | 04-05 | 0.003 | 0.012 | 0.001 | 0.002 | 0.001 | 0.001 |
| | 05-02 | 0.011 | 0.012 | 0.014 | 0.013 | 0.005 | 0.005 |
| | 06-03 | 0.001 | N.D. | 0.001 | N.D. | N.D. | N.D. |
| 0.6 mL | 01-01 | N.D. | N.D. | 0.001 | N.D. | N.D. | N.D. |
| | 01-05 | 0.011 | N.D. | 0.018 | 0.012 | N.D. | N.D. |
| | 01-06 | 0.003 | 0.002 | 0.004 | 0.015 | 0.002 | 0.001 |
| | 02-01 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.002 | 0.002 |
| | 02-03 | 0.001 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.001 |
| | 02-04 | N.D. | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.002 | 0.002 |
| | 03-01 | 0.004 | 0.001 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | N.D. |
| | 03-02 | 0.025 | 0.010 | 0.004 | 0.003 | 0.002 | 0.004 |
| | 04-01 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | 0.003 | 0.002 |
| | 04-02 | 0.001 | 0.005 | 0.002 | 0.001 | 0.002 | 0.001 |
| | 04-04 | 0.003 | 0.002 | 0.002 | 0.003 | 0.002 | 0.001 |
| | 05-01 | 0.001 | 0.002 | 0.003 | 0.003 | 0.002 | 0.004 |
| | 05-03 | N.D. | N.D. | 0.002 | 0.003 | 0.010 | N.D. |
| | 05-05 | 0.004 | 0.004 | 0.005 | 0.006 | 0.005 | 0.003 |
| | 06-02 | N.D. | N.D. | 0.001 | 0.001 | N.D. | N.D. |
| | 06-04 | 0.003 | 0.001 | 0.002 | 0.002 | 0.001 | N.D. |
| | 06-05 | N.D. | N.D. | 0.001 | N.D. | N.D. | 0.001 |

N.D.：定量下限（0.001 ng/mL）未満
Source：5.3.3.2-1 表 14.2f

2) 部分集団の検討

高齢者・非高齢者区分を対象とした部分集団の検討を行った。

非高齢者は 0.2 mL 群で 8 名中 7 名、0.6 mL 群で 17 名中 15 名であり、高齢者は 0.2 mL 群 1 名、0.6 mL 群 2 名であった。高齢者の被験者数が少なかったことから、非高齢者と薬物動態解析対象集団で比較を行った（5.3.3.2-1 表 14.2c、表 14.2d）。

非高齢者の血清中 KCB-1 濃度の平均値は薬物動態解析対象集団の場合と同様に登録前検査又は投与前の値と同程度で推移した。また、非高齢者の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値に投与容量の増加に伴う増加はみられず、薬物動態解析対象集団の場合と同様であった。

高齢者の 3 名の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は非高齢者の最大値より小さく、非高齢者の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ と同程度であった（5.3.3.2-1 表 14.2e）。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

A) 有害事象及び副作用の発現割合

有害事象及び副作用の発現の有無を表 2.7.6.2-7 に示す。

有害事象は 0.2 mL 群で 87.5%（7/8 名）9 件、0.6 mL 群で 88.2%（15/17 名）43 件に認められ、両投与群の発現割合は同程度であった。このうち、副作用は 0.2 mL 群で 12.5%（1/8 名）1 件、0.6 mL 群で 5.9%（1/17 名）1 件に認められた（5.3.3.2-1 表 14.3.1d、表 14.3.1e）。

**表 2.7.6.2-7 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）**

| | 投与群 | 被験者数 | 発現の有無 | | 発現割合の95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | なし | あり (発現割合) | |
| 有害事象 | 0.2 mL | 8 | 1 | 7 (87.5%) | 47.3% - 99.7% |
| | 0.6 mL | 17 | 2 | 15 (88.2%) | 63.6% - 98.5% |
| 副作用 [1)] | 0.2 mL | 8 | 7 | 1 (12.5%) | 0.3% - 52.7% |
| | 0.6 mL | 17 | 16 | 1 (5.9%) | 0.1% - 28.7% |

1) 治験薬との関連性が「関連なし」を除く有害事象
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.1c

B) 有害事象の発現状況

有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示す。

口腔内の有害事象は、0.6 mL 群で 3 名 4 件に認められた。その内訳は 1 名に処置後出血及び処置後局所反応が各 1 件、1 名に歯肉損傷が 1 件、1 名に適用部位びらんが 1 件であり、いずれも手術部位で発現し、軽度で無処置で回復し、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

全身の有害事象は、0.2 mL 群で 1 名 1 件、0.6 mL 群で 2 名 3 件に認められた。その内訳は、0.2 mL 群で 1 名に薬疹が 1 件、0.6 mL 群で 1 名に肺炎が 1 件、1 名に下痢及び悪心が各 1 件であった。肺炎及び薬疹は中等度で適切な処置により回復し、下痢及び悪心は軽度で無処置で回復した。いずれの有害事象も、治験責任（分担）医師は、治験薬との因果関係はないと判断した。

臨床検査値の異常変動（有害事象）は 0.2 mL 群で 6 名 8 件、0.6 mL 群で 15 名 36 件に認められた。いずれも軽度であり、処置を要した被験者はなかった。臨床検査値の副作用は 0.6 mL 群で 1 名 1 件に β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、0.2 mL 群で 1 名 1 件に尿中アルブミン陽性が認められた。β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加は回復しなかったものの臨床検査値の基準範囲を僅かに上回る値まで低下し、尿中アルブミン陽性は無処置で回復した。

## 表 2.7.6.2-8 有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群 | 0.2 mL | | | | 0.6 mL | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 8 | | | | 17 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 7 | | | | 15 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 87.5 | | | | 88.2 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 2 |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (12.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (12.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 適用部位びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 臨床検査 | 6 (75.0) | 0 | 0 | 8 | 15 (88.2) | 0 | 0 | 36 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 3 (37.5) | 0 | 0 | 3 | 5 (29.4) | 0 | 0 | 5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 0 | 2 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 5 (29.4) | 0 | 0 | 5 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (23.5) | 0 | 0 | 4 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中尿酸減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| C-反応性蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (29.4) | 0 | 0 | 5 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血小板数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血小板数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (17.6) | 0 | 0 | 3 |
| 好酸球百分率増加 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 2 (11.8) | 0 | 0 | 2 |
| 好中球百分率減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 単球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 0 | 3 |
| 処置後局所反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 歯肉損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 処置後出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.1d、表 14.3.1f

表 2.7.6.2-9 副作用（安全性解析対象集団）

| 投与群 | 0.2 mL | | | | 0.6 mL | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 8 | | | | 17 | | | |
| 副作用発現被験者数 | 1 | | | | 1 | | | |
| 副作用発現被験者割合 (%) | 12.5 | | | | 5.9 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |
| 尿中アルブミン陽性 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.13.0
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.1e、表 14.3.1f

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（程度が高度の有害事象、悪性腫瘍又は良性腫瘍）はなかった。

3) 血清中抗 KCB-1 抗体

血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、抗 KCB-1 抗体の産生はみられなかった（5.3.3.2-1 表 14.3.4i）。

3. 結論

辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に 0.3% KCB-1D 0.6 mL を投与し、血中濃度推移及び安全性をこれまでの最大投与容量である 0.2 mL 投与と比較することを目的とした、第 III 相試験「KCB-1D 臨床薬理試験 -血中濃度の検討-」を実施した。

本治験の結果、0.2 mL 群と 0.6 mL 群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。

### 2.7.6.3 探索的試験（1D-01）

資料番号 5.3.5.1-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（1/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | KCB-1D 歯周組織再生試験（第 II 相）<br>-プラセボを含む用量反応同時対照による二重盲検試験- |
| 開発のフェーズ | 第 II 相 |
| 治験の目的 | KCB-1D の歯周病に対する歯周組織再生作用及び安全性について、プラセボを含む用量反応同時対照により探索的に検討する。 |
| デザイン | 中央登録方式によるプラセボを含む用量反応同時対照を用いた二重盲検試験（無作為化） |
| 対象 | Widman 改良法を用いたフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者<br>1. 組み入れ基準<br>治験責任（分担）医師が、フラップ手術を必要と判断した以下の基準を満たす歯周病患者<br>(1) 残存歯槽骨頂より 3 mm 以上の深さを有する 2 壁あるいは 3 壁性の垂直性骨欠損と X 線写真等から診断された患者<br>(2) 被験者の選択にいたる最終の再評価で、初期治療内容が達成されており、歯周組織破壊の原因と考えられる因子が可及的に除かれ、コンプライアンスも良好な患者<br>(3) 被験歯の動揺度が 2 度以下で、現行の歯周組織再生誘導法（GTR, Guided tissue regeneration）が適応と判断される付着歯肉の幅が存在する患者<br>(4) フラップ手術及び GTR 後の通常の術後管理に従ってメンテナンス（Supportive periodontal treatment）を行うことが可能な患者<br>(5) 口腔衛生が確立しており、治験薬投与後も治験責任（分担）医師の指導に従った口腔清掃が行える患者<br>(6) 20 歳以上 65 歳未満の患者（性別、入院・外来は問わない）<br>(7) 治験の内容を理解し、同意能力のある患者<br>(8) 治験スケジュールに沿って来院できる患者<br>2. 除外基準<br>(1) 治験薬投与前 4 週以内にカルシウム拮抗剤の投与を受けた患者<br>(2) 治験薬投与後 4 週以内に副腎皮質ステロイド（プレドニン換算で 20 mg/日以上）の投与を必要とする患者<br>(3) 治験薬投与後 36 週以内に被験歯の近隣部位の外科的手術を行う予定のある患者<br>(4) 精神障害、意識障害を合併している患者 |

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（2/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | (5) 悪性腫瘍を合併している又は既往歴のある患者<br>なお、口腔内に癌あるいは前癌症状、またそれらが疑われる所見がないことを口腔内診断にて肉眼的に確認した<br>(6) 糖尿病を合併している患者［HbA1c（JDS）が 6.5%以上］<br>(7) 栄養状態が極度に低下している患者（血清アルブミン値が 2 g/dL 以下）<br>(8) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL 以上の採血等を行った患者<br>(9) 治験薬投与前 24 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者<br>(10) 腎障害、肝障害、血液障害、循環器障害（「副作用の重篤度分類基準」でグレード 2 以上）を合併している患者<br>(11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び本治験期間中に妊娠を希望している患者<br>なお、妊娠可能な患者は、妊娠の有無を妊娠検査にて確認した（尿中絨毛性ゴナドトロピン 0.7 mIU/mL 以上を妊娠ありとした）<br>(12) たん白製剤に対する過敏症の既往歴のある患者<br>(13) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者 |
| 被験者数 | 1. 計画時目標被験者数：1 群 20 名、計 80 名<br>2. 登録被験者数：プラセボ群 20 名、0.03%群 20 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名、計 80 名<br>3. 治験薬投与被験者数：プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名、計 79 名<br>4. 有効性解析対象集団：<br>(1) FAS：プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名、計 79 名<br>(2) PPS：プラセボ群 18 名、0.03%群 16 名、0.1%群 18 名、0.3%群 19 名、計 71 名<br>5. 安全性解析対象集団：プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名、計 79 名 |

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（3/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | 1. プラセボ：トラフェルミン（遺伝子組換え）を含有しない凍結乾燥製剤<br>2. KCB-1D：一般名 トラフェルミン（遺伝子組換え）<br>KCB-1D 凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解し HPC 製剤とした。<br>(1) 0.03%：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 300 μg（36 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(2) 0.1%：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 1000 μg（120 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(3) 0.3%：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 3000 μg（360 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(4) 添付溶解液：HPC 液 1 mL<br>(5) 剤形：外用液剤（歯科用剤） |
| 投与量・投与方法 | 1. 用量<br>(1) プラセボ群：KCB-1 を含有しない HPC 製剤 0.2 mL<br>(2) 0.03%群：KCB-1 として 60 μg（7.2 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>(3) 0.1%群：KCB-1 として 200 μg（24 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>(4) 0.3%群：KCB-1 として 600 μg（72 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>2. 投与方法<br>フラップ手術時にスケーリング及びルートプレーニングを行った後、被験歯の歯槽骨欠損部に HPC 製剤 0.2 mL を単回投与した。 |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |
| 併用療法・併用薬 | 1. 併用禁止薬剤<br>「カルシウム拮抗剤」は治験薬投与 4 週前から治験終了時まで、「副腎皮質ステロイド製剤（プレドニン換算で 20 mg/日以上）」は治験薬投与後から治験薬投与 4 週後まで使用しないこととした。<br>2. 禁止療法<br>被験部位及び近接する部位のフラップ手術等の外科的処置は、治験薬投与後から治験終了時まで行わないこととした。 |

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（4/6）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>1. 歯槽骨の高さ（X 線写真撮影）<br>2. 臨床的アタッチメントレベル<br>3. 歯周組織検査（プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）<br>4. 自覚症状・他覚所見の観察<br>5. 臨床検査<br>6. 血清中抗 KCB-1 抗体<br>7. 血清中 KCB-1 濃度<br><br>観察・検査スケジュール
<table>
<tr><th rowspan="3">項目</th><th rowspan="3">登録前</th><th rowspan="3">投与前</th><th rowspan="3">投与</th><th colspan="12">投与後</th></tr>
<tr><th colspan="4">時間</th><th colspan="2">日</th><th colspan="6">週</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>24</th><th>2</th><th>3</th><th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>12</th><th>24</th><th>36</th></tr>
<tr><td>同意説明・取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者登録</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景調査</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬投与</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>X 線写真撮影</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床的アタッチメントレベル</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>歯周組織検査</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>自覚症状・他覚所見</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔内診断</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清中抗 KCB-1 抗体</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清中 KCB-1 濃度</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 有効性の主要評価項目<br>(1) 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率（%）<br>(2) 臨床的アタッチメントレベルの増加量（mm）<br>2. 有効性の副次評価項目<br>(1) 歯槽骨の高さの増加率の経時変化<br>(2) 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化<br>(3) 歯周組織検査値の経時変化<br>2. 安全性の評価項目<br>(1) 副作用発現の有無と程度<br>(2) 血清中抗 KCB-1 抗体</td></tr>
</table>

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（5/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 1. 人口統計学的及び他の基準値の特性<br>人口統計学的及び他の基準値の特性について各群別に集計し、群間のバランスを吟味した。<br>2. 有効性<br>歯周硬組織及び軟組織再生の程度を主要な評価項目とし、有効性の根拠は各 KCB-1D 群とプラセボ群との差、用量増加に伴う傾向性として探索的データ解析を行った。<br>(1) 主要評価項目（投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量）<br>投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率はプラセボ群と各 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 値を集計した。また、投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率で帰無仮説（プラセボ群と KCB-1D 群の平均は同じ）が棄却される場合には投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量の解析に進み、棄却されない場合には閉手順により解析は実施せず基本統計量（要約統計量）の表示に留める計画とした。帰無仮説は棄却されなかったため、閉手順により解析は実施しなかった。<br>(2) 副次的評価項目<br>1) 歯槽骨の高さの増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化<br>経時測定型分散分析及び効果発現時期を探索した。<br>2) 歯周組織検査値の経時変化<br>各群別に治験薬投与前後の値を集計した。<br>(3) 共変量による調整<br>人口統計学的及び他の基準値の特性項目について、投与群間の分布に有意差が認められた場合は、当該因子を共変量として回帰型の方法により補正を行った。<br>3. 安全性<br>(1) 臨床検査値は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の基準判定に基づいてグレード分類し、治験薬投与前を基準として投与後各時点との関係をシフトテーブルに集計した。また、計量値は基本統計量を算出し、治験薬投与前を基準として投与後各時点との関係を計量値は散布図、計数値はシフトテーブルに集計した。<br>(2) 事象名（医師記載及び MedDRA/J PT）、程度、重篤度、処置の内容、転帰状況及び治験薬との因果関係を一覧表に要約するとともに、SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を、程度別又は因果関係別に発現件数を集計した。用量増加と発現割合、程度との関係を検討した。<br>(3) 血清中抗 KCB-1 抗体の測定結果を一覧表に要約した。 |

**表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（6/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 4. その他の解析<br>血清中 KCB-1 濃度の測定結果を一覧表に要約した。<br>5. 有意水準<br>プラセボを基準とした比較及び用量反応の傾向性の探索は両側 5%とした。また、人口統計学的及び他の基準値の特性項目の各群間でのバランスは 15%とした。 |
| 医学専門家 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他、計 12 医療機関 12 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 治験実施期間 | [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 被験者登録日）～2004 年 2 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日） |

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。

本治験の対象として適切なフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者 80 名が登録センターに登録され、全被験者に対して無作為に治験薬が割り付けられた。登録被験者 80 名中 79 名（プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名）に治験薬が投与された。治験薬未投与の被験者は 1 名であり、その理由は投与前検査で被験者に腎機能異常が認められたためであった。また、治験薬投与後に観察中止した被験者は 1 名で、中止理由は同意撤回であった。

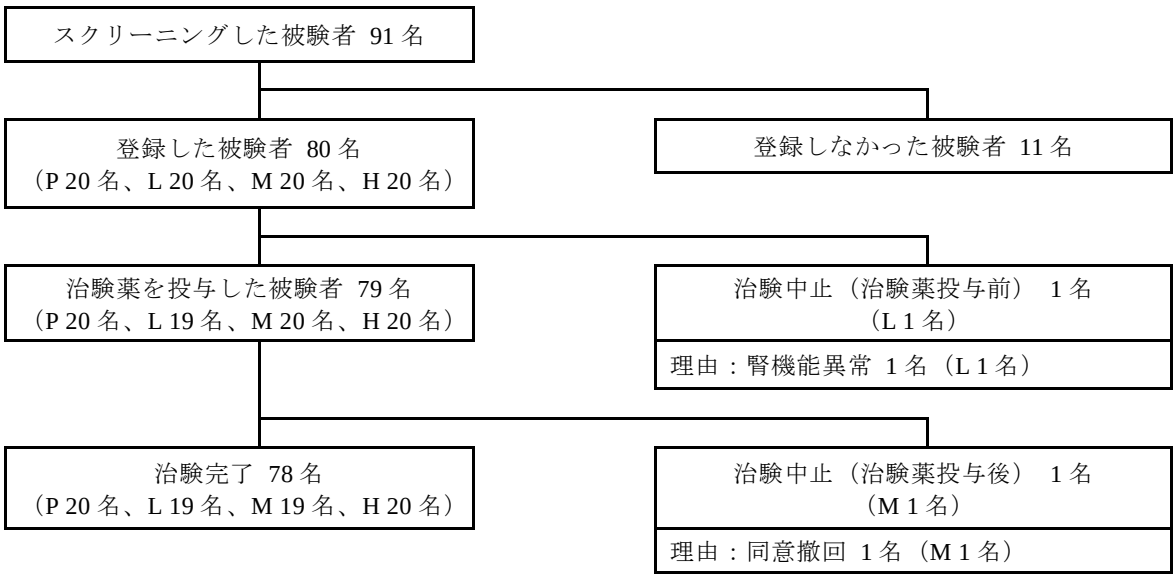



**図 2.7.6.3-1 被験者の内訳**

P：プラセボ群、L：0.03%群、M：0.1%群、H：0.3%群

Source：5.3.5.1-1 図 10.1、表 14.1.1、付録 16.3.1

2) 被験者の取扱い

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.3-2 に示す。

登録被験者 80 名のうち、治験薬投与前に治験が中止された 0.03%群 1 名を除く 79 名（プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名）を FAS とした。有効性評価項目が適切に実施されていなかった 8 名を除く 71 名（プラセボ群 18 名、0.03%群 16 名、0.1%群 18 名、0.3%群 19 名）を PPS とした。PPS から除外した 8 名の除外理由の内訳は、X 線写真の不備 3 名、投与前、投与 24 週後あるいは投与 36 週後の観察・検査日に逸脱の認められた被験者 5 名、被験者の同意撤回による中止例が 1 名であった。なお 1 名（0.03%群）は、X 線写真不備と観察・検査日逸脱の重複した理由により除外した。

安全性の解析は治験薬が投与された全被験者 79 名（プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名）を対象とした。

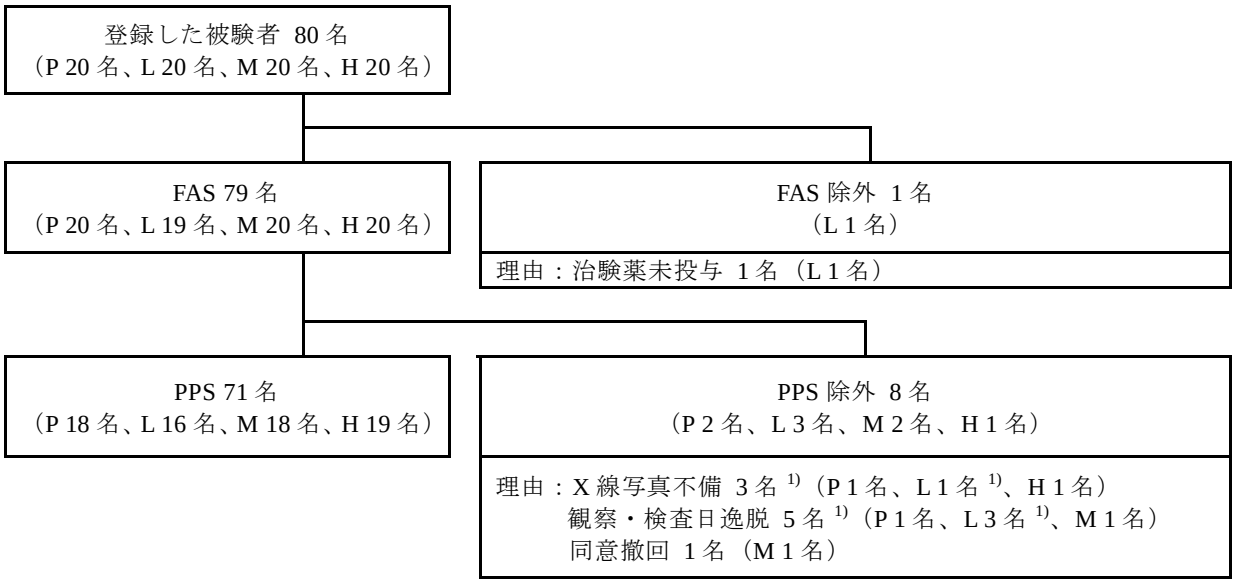



**図 2.7.6.3-2 有効性解析対象集団の構成**

1) 1 名は 2 つの中止理由があった
P：プラセボ群、L：0.03%群、M：0.1%群、H：0.3%群
Source：5.3.5.1-1 図 10.1、図 11.1a、表 14.1.1、付録 16.3.1、付録 16.3.3、総括報告書正誤表（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

3) 治療の遵守／曝露

治験薬は、治験薬の安定性が保証されている調製後 24 時間以内に、全被験者に投与された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示す。

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、治験薬投与前のプラーク指数では投与群間の分布に不均衡が認められた（P = 0.0567）が、その他の項目では投与群間の分布に不均衡はみられなかった。

**表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（FAS）**

| 項目 | 分類 | 被験者数 | | | | P 値 [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.03% | 0.1% | 0.3% | |
| 総被験者数 | | 20 | 19 | 20 | 20 | |
| 性別 | 男 | 11 | 7 | 5 | 7 | 0.2941 |
| | 女 | 9 | 12 | 15 | 13 | |
| 年齢区分（歳） | 20 <= < 30 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0.5049 |
| | 30 <= < 40 | 1 | 6 | 2 | 2 | |
| | 40 <= < 50 | 4 | 3 | 3 | 7 | |
| | 50 <= < 60 | 12 | 7 | 10 | 6 | |
| | 60 <= < 65 | 1 | 2 | 2 | 3 | |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | 15 | 17 | 16 | 14 | 0.5306 |
| | あり | 5 | 2 | 4 | 6 | |
| 既往歴の有無 | なし | 15 | 14 | 12 | 12 | 0.6367 |
| | あり | 5 | 5 | 8 | 8 | |
| 合併症の有無 | なし | 14 | 11 | 15 | 17 | 0.3222 |
| | あり | 6 | 8 | 5 | 3 | |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | 5 | 4 | 5 | 6 | 0.9959 |
| | 小臼歯 | 7 | 8 | 8 | 8 | |
| | 大臼歯 | 8 | 7 | 7 | 6 | |
| 被験歯の処置の有無 | なし | 12 | 11 | 11 | 11 | 1.0000 |
| | あり | 8 | 8 | 9 | 9 | |
| 歯髄の有無 | なし | 3 | 3 | 4 | 5 | 0.9218 |
| | あり | 17 | 16 | 16 | 15 | |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 1 壁性 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0.6696 |
| | 2 壁性 | 10 | 9 | 14 | 10 | |
| | 3 壁性 | 8 | 9 | 5 | 6 | |
| | 4 壁性 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 2・3 壁性 [2] | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 1・2 壁性 [3] | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与前の歯肉出血指数 | -（出血なし） | 2 | 3 | 4 | 1 | 0.5146 |
| | +（出血あり） | 18 | 16 | 16 | 19 | |
| 投与前の歯肉炎指数 | 0（正常歯肉） | 7 | 4 | 5 | 2 | 0.6581 |
| | 1（軽度の炎症） | 6 | 9 | 8 | 9 | |
| | 2（中等度の炎症） | 7 | 6 | 7 | 9 | |
| 投与前の歯の動揺度 | 0（生理的動揺） | 13 | 11 | 10 | 8 | 0.5581 |
| | 1（軽度の動揺） | 7 | 7 | 10 | 11 | |
| | 2（中等度の動揺） | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 投与前のプラーク指数 | 0（プラークなし） | 10 | 8 | 16 | 12 | 0.0567 |
| | 1（プローブに付着） | 7 | 11 | 4 | 6 | |
| | 2（肉眼で認められる） | 3 | 0 | 0 | 2 | |

1) Fisher の正確な検定の P 値
2) 2 壁性かつ 3 壁性の混合型
3) 1 壁性かつ 2 壁性の混合型
Source：5.3.5.1-1 表 11.2a

## 表 2.7.6.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（FAS）

| 項目 | | 投与群 | | | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.03% | 0.1% | 0.3% | |
| 総被験者数 | | 20 | 19 | 20 | 20 | |
| 年齢（歳） | 平均値 | 49.2 | 46.211 | 46.75 | 47.7 | |
| | 標準偏差 | 8.930138 | 11.12344 | 10.27452 | 10.54364 | |
| | 最大値 | 64 | 60 | 62 | 63 | |
| | 75%点 | 54 | 58 | 52 | 55.5 | 0.809 |
| | 中央値 | 51.5 | 47 | 50.5 | 48 | |
| | 25%点 | 46.5 | 38 | 40 | 42 | |
| | 最小値 | 28 | 26 | 27 | 24 | |
| 身長（cm） | 平均値 | 161.83 | 162.49 | 156.8 | 160.86 | |
| | 標準偏差 | 8.093799 | 9.609711 | 8.536917 | 8.73031 | |
| | 最大値 | 176 | 188 | 177 | 175 | |
| | 75%点 | 168 | 169.3 | 161 | 169.5 | 0.1774 |
| | 中央値 | 162.5 | 160 | 155.5 | 160.5 | |
| | 25%点 | 155.8 | 154 | 151 | 153.3 | |
| | 最小値 | 144.6 | 151 | 145.5 | 148.7 | |
| 体重（kg） | 平均値 | 59.675 | 57.342 | 55.72 | 58.325 | |
| | 標準偏差 | 11.67687 | 10.48948 | 10.23048 | 10.70941 | |
| | 最大値 | 80 | 83 | 78 | 80 | |
| | 75%点 | 69.5 | 65 | 64 | 64 | 0.7002 |
| | 中央値 | 58 | 58 | 53 | 55.5 | |
| | 25%点 | 48.5 | 49 | 48 | 49.75 | |
| | 最小値 | 46.5 | 41 | 41.4 | 42 | |
| 手術時の骨欠損深さ（mm） | 平均値 | 4.675 | 4.7895 | 4.575 | 5.65 | |
| | 標準偏差 | 1.524148 | 2.393949 | 1.680186 | 2.560325 | |
| | 最大値 | 8 | 13 | 10 | 10 | |
| | 75%点 | 5.5 | 5 | 5 | 8.5 | 0.3471 |
| | 中央値 | 4.5 | 4 | 4.5 | 5 | |
| | 25%点 | 3.5 | 3 | 3 | 3.5 | |
| | 最小値 | 2.5 | 2 | 3 | 3 | |
| 投与前の臨床的アタッチメントレベル（mm） | 平均値 | 9.25 | 8.3684 | 8.4 | 8.3 | |
| | 標準偏差 | 2.197487 | 2.732734 | 2.81724 | 3.010508 | |
| | 最大値 | 13 | 16 | 15 | 16 | |
| | 75%点 | 10.5 | 10 | 10.5 | 10 | 0.6508 |
| | 中央値 | 9 | 7 | 8 | 8 | |
| | 25%点 | 8 | 7 | 6 | 6 | |
| | 最小値 | 6 | 5 | 4 | 3 | |
| 投与前のプロービングデプス（mm） | 平均値 | 5.65 | 5.4211 | 5.1 | 5.75 | |
| | 標準偏差 | 1.182103 | 1.574653 | 2.023546 | 1.743409 | |
| | 最大値 | 9 | 8 | 11 | 10 | |
| | 75%点 | 6 | 7 | 6 | 7 | 0.6148 |
| | 中央値 | 6 | 6 | 5 | 5 | |
| | 25%点 | 5 | 4 | 3.5 | 5 | |
| | 最小値 | 4 | 2 | 2 | 3 | |
| 投与前の辺縁歯肉の退縮量（mm） | 平均値 | 2.35 | 2.0526 | 2.15 | 1.7 | |
| | 標準偏差 | 1.785173 | 1.499025 | 2.323224 | 1.525226 | |
| | 最大値 | 6 | 6 | 8 | 6 | |
| | 75%点 | 3.5 | 3 | 3 | 2 | 0.7197 |
| | 中央値 | 2 | 2 | 1 | 2 | |
| | 25%点 | 1 | 1 | 0.5 | 0.5 | |
| | 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与前の角化歯肉幅（mm） | 平均値 | 4.9 | 4.2895 | 4.525 | 5.3 | |
| | 標準偏差 | 2.125039 | 1.938755 | 2.244731 | 2.735729 | |
| | 最大値 | 10 | 8 | 10 | 10 | |
| | 75%点 | 5 | 6 | 5 | 8 | 0.5334 |
| | 中央値 | 5 | 4 | 4 | 5 | |
| | 25%点 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| | 最小値 | 2 | 1 | 1.5 | 1 | |

1) 一元配置分散分析の P 値
Source：5.3.5.3-3-(1) 表 4.3.1.1

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要評価項目の FAS 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。

A) 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率

投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率を表 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-3 に示す。

投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率は、プラセボ群 22.39%、0.03%群 20.19%、0.1%群 28.39%、0.3%群 43.74%であった。0.03%群から 0.3%群への用量の増加に伴い歯槽骨の高さの増加傾向が認められたが、プラセボ群を基準とした Dunnett 型の多重比較では統計学的に有意ではなかった。

**表 2.7.6.3-4 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | Dunnett 型の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 20 | 22.39 | 27.64 | -11.88 | 17.42 | 88.80 | - | - |
| 0.03% | 19 | 20.19 | 38.09 | -49.52 | 11.96 | 91.72 | -0.149 | 0.998 |
| 0.1% | 20 | 28.39 | 36.97 | -31.28 | 20.60 | 150.00 | 0.413 | 0.955 |
| 0.3% | 20 | 43.74 | 69.55 | -182.77 | 53.86 | 160.01 | 1.468 | 0.330 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.1a

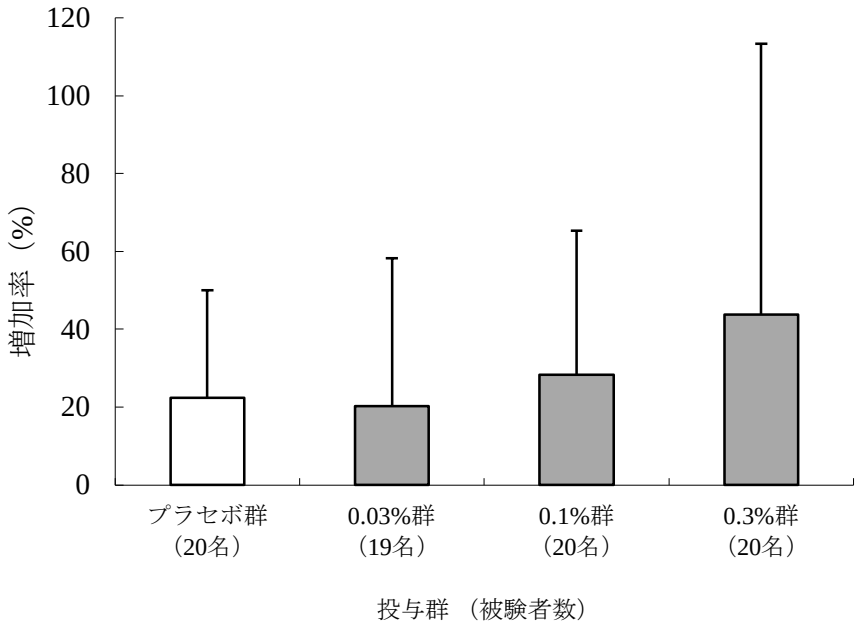



**図 2.7.6.3-3 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率（FAS、LOCF）**

平均値+標準偏差

Source：5.3.5.1-1 図 11.4.1.1a

B) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量

投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量の基本統計量を表 2.7.6.3-5 に示す。用量の増加に伴う反応性はみられなかった。

なお、投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率で統計学的な有意差が認められなかったため、検定は実施していない。

**表 2.7.6.3-5 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| プラセボ | 20 | 2.6 | 1.5 | 1 | 3 | 6 |
| 0.03% | 19 | 2.0 | 2.1 | -1 | 2 | 6 |
| 0.1% | 20 | 2.0 | 2.0 | -2 | 2 | 6 |
| 0.3% | 20 | 1.9 | 1.6 | -2 | 2 | 4 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.1b

C) 用量反応の傾向性の探索

投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率についての用量反応関係を検討するために、プラセボ群、0.03%群、0.1%群及び 0.3%群の用量反応パターンを 5 種類（直線的に増加、0.03%群から飽和、0.1%群から飽和、0.1%群から立ち上がる、0.3%群から立ち上がる）で設定し、寄与率*より最も適合するパターンを探索した。寄与率は 0.3%群から立ち上がる用量反応パターンが 89.9%で最も適合していると考えられた（表 2.7.6.3-6）。

*寄与率：用量反応パターンに応じた対比を設定し、一元配置分散分析の因子である投与群の群間平方和に対する各対比での平方和の比率を示した。

**表 2.7.6.3-6 用量反応の傾向性の探索（FAS、LOCF）**

| | 自由度 | 平方和 | F 値 | P 値 | 寄与率（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 3 | 6696 | 1.056 | 0.373 | 100.0 |
| 反応パターン | | | | | |
| 直線的に増加 | 1 | 5206 | 2.463 | 0.121 | 77.7 |
| 0.03%から飽和 | 1 | 1050 | 0.497 | 0.483 | 15.7 |
| 0.1%から飽和 | 1 | 3223 | 1.525 | 0.221 | 48.1 |
| 0.1%から立ち上がる | 1 | 5076 | 2.402 | 0.125 | 75.8 |
| 0.3%から立ち上がる | 1 | 6022 | 2.849 | 0.096 | 89.9 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.1c

D) 共変量による調整

a) 主要評価項目に影響する項目

主要評価項目に影響すると考えられる骨欠損形態/骨壁数の区分について二元配置分散分析を行い、投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率について影響因子により調整した推定値（最小二乗平均）を算出した。その結果、プラセボ群と 0.3%群との相対的な差が大きくなった（5.3.5.1-1 表 11.4.2.1c）。

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性項目

人口統計学的及び他の基準値の特性で有意水準 15%で不均衡が認められたプラーク指数について共分散分析を行った。また、投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率について調整した推定値（最小二乗平均）を算出した。その結果、投与前のプラーク指数の所見による投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率への影響はほとんどないと考えられ（P = 0.949）、各投与群の調整前の平均値と調整した推定値を比較して大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-1 表 11.4.2.1e）。

E) 部分集団の検討

人口統計学的及び他の基準値の特性項目で層別し、投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率について基本統計量を算出した（表 2.7.6.3-7）。手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分では、1 壁及び 4 壁性骨欠損の被験者では反応性は低く、2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者では治療に対し反応性は高いと考えられたため、更なる解析を実施した。

2 壁性及び 3 壁性骨欠損を有する被験者での投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率は、プラセボ群 23.92%に対し、0.3%群 58.62%であり、統計的に有意差が認められた（P = 0.021）（表 2.7.6.3-8 及び図 2.7.6.3-4）。いずれの投与群でも経時的な新生歯槽骨の高さの増加が認められ（図 2.7.6.3-5）、用量反応関係を検討した結果、0.3%から立ち上がる用量反応パターンが 94.9%で最も適合していると推察された（表 2.7.6.3-9）。

## 表 2.7.6.3-7 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（1/2）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 性別 | 男性 | プラセボ | 11 | 26.9946 | 26.6197 | -6.6176 | 21.8125 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 7 | 0.11164 | 38.6107 | -49.523 | -2.6979 | 71.5742 |
| | | 0.1% | 5 | 31.8115 | 22.5063 | 10.4682 | 19.9226 | 65.8719 |
| | | 0.3% | 7 | 49.8437 | 43.3895 | 2.84719 | 58.1159 | 120.115 |
| | 女性 | プラセボ | 9 | 16.7618 | 29.4004 | -11.88 | 8.57077 | 86.3834 |
| | | 0.03% | 12 | 31.9005 | 33.9893 | -8.4327 | 23.1901 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 15 | 27.253 | 41.2902 | -31.279 | 21.2851 | 150 |
| | | 0.3% | 13 | 40.4492 | 81.7532 | -182.77 | 49.5943 | 160.007 |
| 年齢区分 | 20 歳<= <= 29 歳 | プラセボ | 2 | 11.3882 | 23.6932 | -5.3654 | 11.3882 | 28.1418 |
| | | 0.03% | 1 | 24.6577 | - | 24.6577 | 24.6577 | 24.6577 |
| | | 0.1% | 3 | 24.8213 | 17.4382 | 9.42221 | 21.2851 | 43.7565 |
| | | 0.3% | 2 | 72.349 | 5.65179 | 68.3525 | 72.349 | 76.3454 |
| | 30 歳<= <= 39 歳 | プラセボ | 1 | 25.8094 | - | 25.8094 | 25.8094 | 25.8094 |
| | | 0.03% | 6 | 32.7675 | 34.4647 | -2.6979 | 30.9787 | 71.5742 |
| | | 0.1% | 2 | 65.7112 | 119.202 | -18.578 | 65.7112 | 150 |
| | | 0.3% | 2 | 69.7123 | 16.0485 | 58.3643 | 69.7123 | 81.0603 |
| | 40 歳<= <= 49 歳 | プラセボ | 4 | 12.7194 | 16.4981 | -11.88 | 20.1106 | 22.5365 |
| | | 0.03% | 3 | 43.4734 | 50.1765 | -8.4327 | 47.133 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 3 | 19.6623 | 6.15372 | 13.4388 | 19.8043 | 25.7438 |
| | | 0.3% | 7 | -3.3527 | 84.2249 | -182.77 | 7.35766 | 79.7591 |
| | 50 歳<= <= 59 歳 | プラセボ | 12 | 29.5793 | 31.6974 | -0.4008 | 15.3953 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 7 | 3.44848 | 40.4075 | -49.523 | 2.96537 | 76.635 |
| | | 0.1% | 10 | 22.664 | 25.7614 | -31.279 | 21.7224 | 69.4438 |
| | | 0.3% | 6 | 74.1546 | 62.0608 | 4.41958 | 69.0973 | 160.007 |
| | 60 歳<= <= 64 歳 | プラセボ | 1 | -6.6176 | - | -6.6176 | -6.6176 | -6.6176 |
| | | 0.03% | 2 | 3.88262 | 16.1239 | -7.5187 | 3.88262 | 15.2839 |
| | | 0.1% | 2 | 38.17 | 39.1763 | 10.4682 | 38.17 | 65.8719 |
| | | 0.3% | 3 | 56.3879 | 51.2343 | 4.31147 | 58.1159 | 106.736 |
| 被験歯の処置の有無 | なし | プラセボ | 12 | 23.5328 | 26.2878 | -11.88 | 20.1106 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 11 | 28.7625 | 37.3406 | -8.4327 | 5.87302 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 11 | 35.8873 | 48.6351 | -31.279 | 25.7438 | 150 |
| | | 0.3% | 11 | 67.4202 | 50.9515 | 4.31147 | 58.3643 | 160.007 |
| | あり | プラセボ | 8 | 20.6754 | 31.3476 | -6.6176 | 12.5001 | 86.3834 |
| | | 0.03% | 8 | 8.40001 | 38.2784 | -49.523 | 13.6207 | 76.635 |
| | | 0.1% | 9 | 19.2326 | 10.8719 | 9.42221 | 16.6629 | 43.7565 |
| | | 0.3% | 9 | 14.7915 | 80.8003 | -182.77 | 22.1906 | 79.7591 |

1) 2 壁性又は 3 壁性を含む
2) 2 壁性及び 3 壁性を含まない
Source：5.3.5.3-3-(1) 表 4.3.3.2.8

表 2.7.6.3-7 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（2/2）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | プラセボ | 15 | 21.6336 | 30.5817 | -11.88 | 14.3613 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 17 | 23.5596 | 38.0439 | -49.523 | 11.9575 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 16 | 32.5263 | 37.9818 | -18.578 | 20.6039 | 150 |
| | | 0.3% | 14 | 56.6236 | 46.5526 | 0.92093 | 53.9793 | 160.007 |
| | あり | プラセボ | 5 | 24.6587 | 18.6534 | 4.99719 | 21.8125 | 55.5385 |
| | | 0.03% | 2 | -8.4633 | 33.5836 | -32.21 | -8.4633 | 15.2839 |
| | | 0.1% | 4 | 11.8582 | 31.4442 | -31.279 | 17.8608 | 42.9905 |
| | | 0.3% | 6 | 13.6692 | 105.81 | -182.77 | 32.7368 | 120.115 |
| 歯槽骨欠損の深さ | 3 mm | プラセボ | 5 | 9.50232 | 8.86303 | -0.4008 | 8.57077 | 21.8125 |
| | | 0.03% | 4 | 2.32891 | 40.7189 | -49.523 | 4.41919 | 50 |
| | | 0.1% | 6 | 28.3033 | 21.025 | 12.1994 | 24.497 | 69.4438 |
| | | 0.3% | 3 | 46.3481 | 40.7696 | 0.92093 | 58.3643 | 79.7591 |
| | 4 mm | プラセボ | 8 | 31.6636 | 40.0261 | -11.88 | 17.419 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 5 | 21.8225 | 31.1445 | -7.5187 | 21.7224 | 71.5742 |
| | | 0.1% | 4 | 26.0006 | 11.3465 | 19.8043 | 20.6039 | 42.9905 |
| | | 0.3% | 6 | 33.9131 | 45.881 | 2.84719 | 13.3051 | 120.115 |
| | 5 mm | プラセボ | 2 | 8.10102 | 20.8153 | -6.6176 | 8.10102 | 22.8197 |
| | | 0.03% | 6 | 32.7317 | 36.2743 | -8.4327 | 31.2084 | 76.635 |
| | | 0.1% | 6 | 13.3456 | 26.2969 | -31.279 | 11.0678 | 43.7565 |
| | | 0.3% | 3 | 1.67689 | 160.247 | -182.77 | 81.0603 | 106.736 |
| | 6 mm | プラセボ | 2 | 34.6966 | 12.5683 | 25.8094 | 34.6966 | 43.5837 |
| | | 0.03% | 1 | -2.6979 | - | -2.6979 | -2.6979 | -2.6979 |
| | | 0.1% | 2 | 83.3314 | 94.2836 | 16.6629 | 83.3314 | 150 |
| | | 0.3% | 4 | 63.8105 | 34.9736 | 18.8181 | 67.2307 | 101.963 |
| | 7 mm | プラセボ | 2 | 25.3392 | 3.96352 | 22.5365 | 25.3392 | 28.1418 |
| | | 0.1% | 1 | -18.578 | - | -18.578 | -18.578 | -18.578 |
| | | 0.3% | 1 | 160.007 | - | 160.007 | 160.007 | 160.007 |
| | 8 mm | プラセボ | 1 | 10.7031 | - | 10.7031 | 10.7031 | 10.7031 |
| | | 0.03% | 2 | 29.7547 | 87.6319 | -32.21 | 29.7547 | 91.7199 |
| | | 0.3% | 2 | 52.2922 | 22.7127 | 36.2319 | 52.2922 | 68.3525 |
| | 9 mm | 0.3% | 1 | 7.35766 | - | 7.35766 | 7.35766 | 7.35766 |
| | 10 mm | 0.1% | 1 | 65.8719 | - | 65.8719 | 65.8719 | 65.8719 |
| | 13 mm | 0.03% | 1 | 11.9575 | - | 11.9575 | 11.9575 | 11.9575 |
| 歯髄の有無 | なし | プラセボ | 3 | 32.441 | 49.8333 | -11.88 | 22.8197 | 86.3834 |
| | | 0.03% | 3 | 22.049 | 54.4235 | -32.21 | 21.7224 | 76.635 |
| | | 0.1% | 4 | 28.7015 | 28.1337 | 9.42221 | 17.9699 | 69.4438 |
| | | 0.3% | 5 | -2.5416 | 103.426 | -182.77 | 36.2319 | 68.3525 |
| | あり | プラセボ | 17 | 20.6161 | 23.9742 | -6.6176 | 16.4294 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 16 | 19.84 | 36.6825 | -49.523 | 8.91523 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 16 | 28.3155 | 39.6631 | -31.279 | 20.6039 | 150 |
| | | 0.3% | 15 | 59.1635 | 49.8818 | 0.92093 | 58.3643 | 160.007 |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2・3 壁性 [1)] | プラセボ | 19 | 23.9166 | 27.5214 | -11.88 | 18.4087 | 88.7973 |
| | | 0.03% | 19 | 20.1888 | 38.0936 | -49.523 | 11.9575 | 91.7199 |
| | | 0.1% | 19 | 29.3911 | 37.7076 | -31.279 | 21.2851 | 150 |
| | | 0.3% | 17 | 58.6205 | 46.7389 | 0.92093 | 58.3643 | 160.007 |
| | 1・4 壁性 [2)] | プラセボ | 1 | -6.6176 | - | -6.6176 | -6.6176 | -6.6176 |
| | | 0.1% | 1 | 9.42221 | - | 9.42221 | 9.42221 | 9.42221 |
| | | 0.3% | 3 | -40.601 | 126.182 | -182.77 | 2.84719 | 58.1159 |

1) 2 壁性又は 3 壁性を含む
2) 2 壁性及び 3 壁性を含まない
Source：5.3.5.3-3-(1) 表 4.3.3.2.8

表 2.7.6.3-8 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF）

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | Dunnett 型多重比較 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | P 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 19 | 23.92 | 27.52 | -11.88 | 18.41 | 88.80 | - | - | - |
| 0.03% | 19 | 20.19 | 38.09 | -49.52 | 11.96 | 91.72 | -0.3 | 0.762 | 0.981 |
| 0.1% | 19 | 29.39 | 37.71 | -31.28 | 21.29 | 150.00 | 0.45 | 0.657 | 0.945 |
| 0.3% | 17 | 58.62 | 46.74 | 0.92 | 58.36 | 160.01 | 2.75 | 0.008 | 0.021 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.2.8b

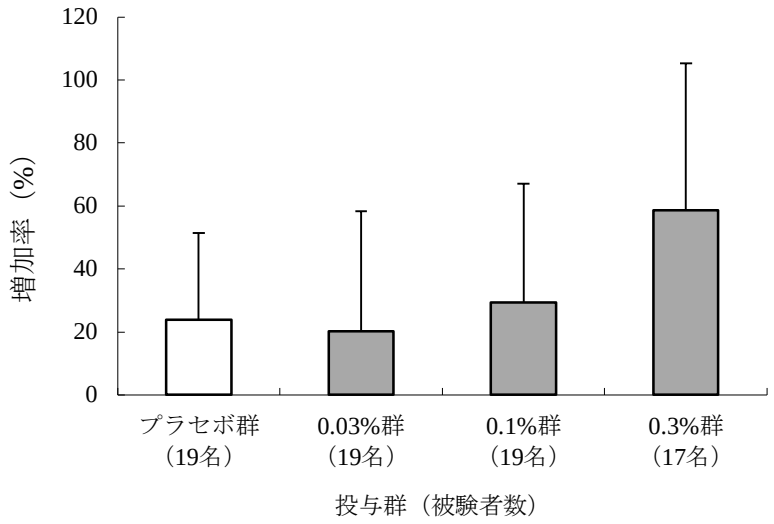
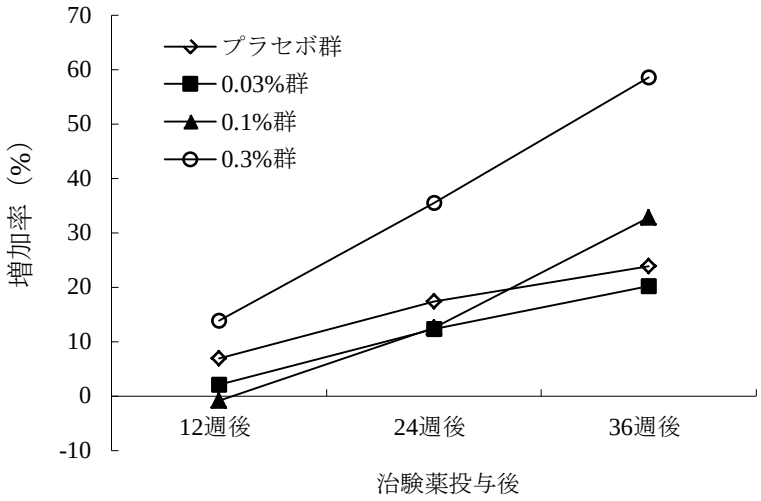



図 2.7.6.3-4 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF）

平均値+標準偏差
Source：5.3.5.1-1 図 11.4.2.8a




経時測定型分散分析

| 因子 | F 値 | P 値 |
|---|---|---|
| 投与群 | 2.653 | 0.055 |
| 観察時点 | 48.082 | 0.000 |
| 投与群×観察時点 | 2.643 | 0.019 |

図 2.7.6.3-5 歯槽骨の高さの増加率の経時変化：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS）

Source：5.3.5.1-1 図 11.4.2.8b

表 2.7.6.3-9 用量反応の傾向性の探索：2 壁性及び 3 壁性骨欠損の被験者（FAS、LOCF）

| | 自由度 | 平方和 | F 値 | P 値 | 寄与率（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 3 | 16060 | 3.736 | 0.015 | 100.0 |
| 反応パターン | | | | | |
| 直線的に増加 | 1 | 11585 | 8.085 | 0.006 | 72.1 |
| 0.03%から飽和 | 1 | 2083 | 1.454 | 0.232 | 13.0 |
| 0.1%から飽和 | 1 | 6511 | 4.544 | 0.037 | 40.5 |
| 0.1%から立ち上がる | 1 | 11546 | 8.058 | 0.006 | 71.9 |
| 0.3%から立ち上がる | 1 | 15246 | 10.640 | 0.002 | 94.9 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.2.8c

2) 副次評価項目

A) 歯槽骨の高さの増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化

歯槽骨の高さの増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量について時点ごとの基本統計量を表 2.7.6.3-10 及び表 2.7.6.3-11 に示す。また、歯槽骨の高さの増加率の経時的推移を図 2.7.6.3-6 に示す。

観察時点の効果は有意であり、いずれの投与群も経時的な歯槽骨の高さの増加が認められた。

表 2.7.6.3-10 歯槽骨の高さの増加率の経時変化（FAS）

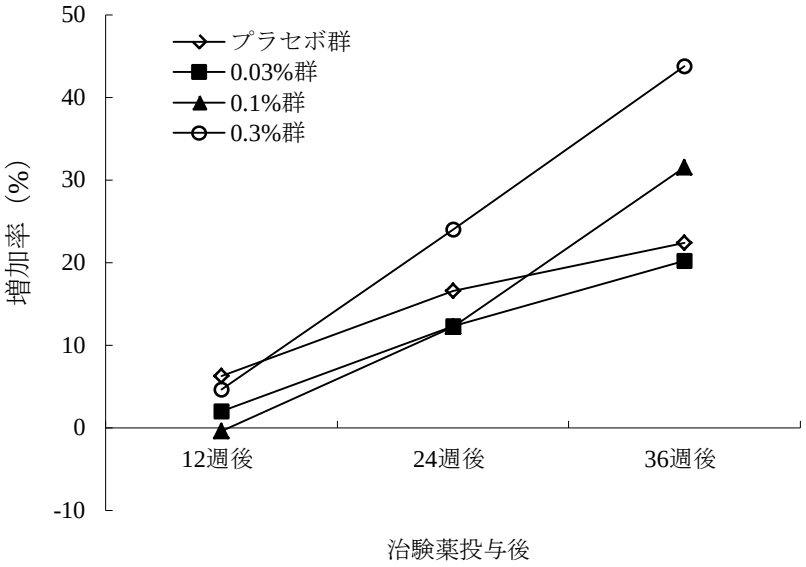
| 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | プラセボ群との対比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | P 値 |
| 12 週後 | プラセボ | 20 | 6.30 | 19.77 | -31.14 | 1.21 | 50.34 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 2.03 | 18.79 | -28.20 | 1.01 | 44.24 | 0.386 | 0.701 |
| | 0.1% | 20 | -0.40 | 32.31 | -119.93 | 7.53 | 40.85 | 0.614 | 0.541 |
| | 0.3% | 20 | 4.66 | 54.15 | -181.69 | 5.43 | 76.47 | 0.150 | 0.881 |
| 24 週後 | プラセボ | 20 | 16.57 | 27.99 | -16.97 | 8.08 | 85.20 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 12.33 | 27.50 | -33.59 | 12.31 | 68.03 | 0.323 | 0.747 |
| | 0.1% | 20 | 12.22 | 23.10 | -31.28 | 15.98 | 54.55 | 0.336 | 0.738 |
| | 0.3% | 20 | 23.99 | 67.71 | -211.31 | 22.65 | 146.37 | -0.573 | 0.568 |
| 36 週後 | プラセボ | 20 | 22.39 | 27.64 | -11.88 | 17.42 | 88.80 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 20.19 | 38.09 | -49.52 | 11.96 | 91.72 | 0.150 | 0.881 |
| | 0.1% | 19 | 31.53 | 35.14 | -18.58 | 21.29 | 150.00 | -0.624 | 0.534 |
| | 0.3% | 20 | 43.74 | 69.55 | -182.77 | 53.86 | 160.01 | -1.476 | 0.144 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2a

表 2.7.6.3-11 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS）

| 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | | プラセボ群との対比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | P 値 |
| 12 週後 | プラセボ | 20 | 1.90 | 1.48 | -1 | 2 | 5 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 0.84 | 2.03 | -3 | 1 | 6 | 1.810 | 0.074 |
| | 0.1% | 20 | 1.53 | 2.30 | -4 | 1.25 | 6 | 0.650 | 0.518 |
| | 0.3% | 20 | 1.83 | 1.31 | -2 | 2 | 4 | 0.130 | 0.897 |
| 24 週後 | プラセボ | 20 | 2.25 | 1.52 | 0 | 2 | 5 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 1.45 | 1.96 | -3 | 1 | 6 | 1.348 | 0.182 |
| | 0.1% | 20 | 1.70 | 2.36 | -4 | 2 | 6 | 0.936 | 0.353 |
| | 0.3% | 20 | 2.10 | 1.45 | -2 | 2 | 4 | 0.255 | 0.799 |
| 36 週後 | プラセボ | 20 | 2.55 | 1.54 | 1 | 3 | 6 | - | - |
| | 0.03% | 19 | 2.00 | 2.08 | -1 | 2 | 6 | 0.948 | 0.346 |
| | 0.1% | 19 | 2.13 | 2.03 | -2 | 2 | 6 | 0.721 | 0.473 |
| | 0.3% | 20 | 1.90 | 1.55 | -2 | 2 | 4 | 1.135 | 0.260 |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2b




経時測定型分散分析

| 因子 | F 値 | P 値 |
|---|---|---|
| 投与群 | 0.425 | 0.736 |
| 観察時点 | 43.345 | 0.000 |
| 投与群×観察時点 | 1.955 | 0.076 |

図 2.7.6.3-6 歯槽骨の高さの増加率の経時変化（FAS）

Source：5.3.5.1-1 図 11.4.1.2a

B) 歯周組織検査値（プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）の経時変化

a) プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量及び角化歯肉幅

プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量及び角化歯肉幅の経時変化について時点ごとの基本統計量を表 2.7.6.3-12 に示す。

プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量、角化歯肉幅では群間に有意差はみられなかった。

表 2.7.6.3-12 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量、角化歯肉幅の経時変化（FAS）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 測定値（mm） | | 投与前-投与後（mm） | | Kruskal-Wallis の H 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 平均値 | 標準偏差 | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| プロービングデプス | 投与前 | プラセボ | 20 | 5.7 | 1.2 | | | - | - |
| | | 0.03% | 19 | 5.4 | 1.6 | | | | |
| | | 0.1% | 20 | 5.1 | 2.0 | | | | |
| | | 0.3% | 20 | 5.8 | 1.7 | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 20 | 3.1 | 1.1 | 2.6 | 0.9 | 3.326 | 0.344 |
| | | 0.03% | 19 | 3.1 | 1.2 | 2.4 | 1.7 | | |
| | | 0.1% | 20 | 2.8 | 1.2 | 2.3 | 2.2 | | |
| | | 0.3% | 20 | 2.7 | 1.2 | 3.1 | 1.4 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 20 | 2.8 | 0.9 | 2.9 | 1.4 | 6.034 | 0.110 |
| | | 0.03% | 19 | 3.1 | 1.3 | 2.4 | 1.3 | | |
| | | 0.1% | 20 | 2.7 | 1.1 | 2.4 | 2.2 | | |
| | | 0.3% | 20 | 2.3 | 1.1 | 3.5 | 1.3 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 20 | 2.6 | 0.8 | 3.1 | 1.4 | 2.169 | 0.538 |
| | | 0.03% | 19 | 2.8 | 1.1 | 2.6 | 1.5 | | |
| | | 0.1% | 19 | 2.6 | 1.1 | 2.6 | 2.0 | | |
| | | 0.3% | 20 | 2.4 | 1.3 | 3.4 | 2.0 | | |
| 辺縁歯肉の退縮量 | 投与前 | プラセボ | 20 | 2.4 | 1.8 | | | - | - |
| | | 0.03% | 19 | 2.1 | 1.5 | | | | |
| | | 0.1% | 20 | 2.2 | 2.3 | | | | |
| | | 0.3% | 20 | 1.7 | 1.5 | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 20 | 3.0 | 1.9 | -0.7 | 1.2 | 2.407 | 0.492 |
| | | 0.03% | 19 | 3.2 | 2.0 | -1.1 | 1.3 | | |
| | | 0.1% | 20 | 2.8 | 2.0 | -0.6 | 1.8 | | |
| | | 0.3% | 20 | 2.9 | 1.9 | -1.2 | 1.5 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 20 | 3.0 | 1.7 | -0.6 | 1.3 | 4.032 | 0.258 |
| | | 0.03% | 19 | 2.7 | 2.0 | -0.7 | 1.4 | | |
| | | 0.1% | 20 | 2.6 | 2.1 | -0.5 | 2.0 | | |
| | | 0.3% | 20 | 3.1 | 2.2 | -1.4 | 1.4 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 20 | 2.6 | 1.5 | -0.3 | 1.1 | 5.170 | 0.160 |
| | | 0.03% | 19 | 2.7 | 2.2 | -0.6 | 1.4 | | |
| | | 0.1% | 19 | 2.4 | 2.2 | -0.4 | 1.7 | | |
| | | 0.3% | 20 | 2.9 | 2.2 | -1.2 | 1.3 | | |
| 角化歯肉幅 | 投与前 | プラセボ | 20 | 4.9 | 2.1 | | | - | - |
| | | 0.03% | 19 | 4.3 | 1.9 | | | | |
| | | 0.1% | 20 | 4.5 | 2.2 | | | | |
| | | 0.3% | 20 | 5.3 | 2.7 | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 20 | 4.0 | 1.5 | 0.9 | 1.4 | 0.742 | 0.863 |
| | | 0.03% | 19 | 3.8 | 2.2 | 0.4 | 1.1 | | |
| | | 0.1% | 20 | 3.8 | 2.1 | 0.8 | 1.3 | | |
| | | 0.3% | 20 | 4.8 | 2.6 | 0.6 | 0.8 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 20 | 3.8 | 1.6 | 1.2 | 1.7 | 2.468 | 0.481 |
| | | 0.03% | 19 | 4.0 | 2.2 | 0.3 | 1.1 | | |
| | | 0.1% | 20 | 4.0 | 2.5 | 0.6 | 1.3 | | |
| | | 0.3% | 20 | 4.7 | 2.6 | 0.6 | 0.8 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 20 | 3.9 | 1.6 | 1.0 | 1.7 | 3.918 | 0.271 |
| | | 0.03% | 19 | 4.2 | 2.3 | 0.1 | 1.2 | | |
| | | 0.1% | 19 | 4.0 | 2.3 | 0.6 | 1.6 | | |
| | | 0.3% | 20 | 4.5 | 2.6 | 0.8 | 0.9 | | |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2c、総括報告書正誤表（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

b) 歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数

歯肉出血指数の経時変化を表 2.7.6.3-13 に、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数の経時変化を表 2.7.6.3-14 に示す。

歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数では群間に有意差はみられなかった。

表 2.7.6.3-13 歯肉出血指数の経時変化（FAS）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 出血指数 | | 出血指数の変化 | | | | Fisher の正確な検定 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | あり | なし | あり→なし | あり→あり | なし→なし | なし→あり | |
| 歯肉出血指数 | 投与前 | プラセボ | 18 | 2 | | | | | - |
| | | 0.03% | 16 | 3 | | | | | |
| | | 0.1% | 16 | 4 | | | | | |
| | | 0.3% | 19 | 1 | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 12 | 8 | 6 | 12 | 2 | 0 | 0.522 |
| | | 0.03% | 9 | 10 | 8 | 8 | 2 | 1 | |
| | | 0.1% | 6 | 14 | 11 | 5 | 3 | 1 | |
| | | 0.3% | 9 | 11 | 10 | 9 | 1 | 0 | |
| | 24 週後 | プラセボ | 6 | 14 | 12 | 6 | 2 | 0 | 0.766 |
| | | 0.03% | 9 | 10 | 9 | 7 | 1 | 2 | |
| | | 0.1% | 7 | 13 | 10 | 6 | 3 | 1 | |
| | | 0.3% | 5 | 15 | 14 | 5 | 1 | 0 | |
| | 36 週後 | プラセボ | 6 | 14 | 12 | 6 | 2 | 0 | 0.554 |
| | | 0.03% | 6 | 13 | 12 | 4 | 1 | 2 | |
| | | 0.1% | 3 | 16 | 12 | 3 | 4 | 0 | |
| | | 0.3% | 4 | 16 | 15 | 4 | 1 | 0 | |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2e

表 2.7.6.3-14 歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数の経時変化（FAS）（1/2）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 指数あるいは動揺度 | | | | 投与前-投与後の変化 | | | | | | | Kruskal-Wallis の H 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 | 2 | 1 | 0 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| 歯肉炎指数 | 投与前 | プラセボ | 0 | 7 | 6 | 7 | 悪化← | | | | | | →改善 | - | - |
| | | 0.03% | 0 | 6 | 9 | 4 | | | | | | | | | |
| | | 0.1% | 0 | 7 | 8 | 5 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 9 | 9 | 2 | | | | | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 5 | 5 | 10 | 0 | 0 | 0 | 15 | 5 | 0 | 0 | 8.342 | 0.039 |
| | | 0.03% | 0 | 4 | 6 | 9 | 0 | 0 | 2 | 11 | 3 | 3 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 2 | 3 | 15 | 0 | 0 | 1 | 7 | 8 | 4 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 6 | 12 | 0 | 0 | 1 | 6 | 8 | 5 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 0 | 2 | 4 | 14 | 0 | 0 | 0 | 11 | 6 | 3 | 0 | 2.243 | 0.524 |
| | | 0.03% | 0 | 1 | 4 | 14 | 0 | 0 | 1 | 6 | 8 | 4 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 1 | 7 | 12 | 0 | 0 | 1 | 9 | 6 | 4 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 4 | 14 | 0 | 0 | 1 | 6 | 6 | 7 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 0 | 3 | 5 | 12 | 0 | 0 | 1 | 12 | 4 | 3 | 0 | 3.353 | 0.340 |
| | | 0.03% | 0 | 1 | 4 | 14 | 0 | 0 | 2 | 6 | 5 | 6 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 2 | 4 | 13 | 0 | 0 | 1 | 8 | 6 | 4 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 4 | 14 | 0 | 0 | 1 | 6 | 6 | 7 | 0 | | |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2d

表 2.7.6.3-14 歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数の経時変化（FAS）（2/2）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 指数あるいは動揺度 | | | | 投与前-投与後の変化 | | | | | | | Kruskal-Wallis の H 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 | 2 | 1 | 0 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| 歯の動揺度 | 投与前 | プラセボ | 0 | 0 | 7 | 13 | 悪化← | | | | | | →改善 | - | - |
| | | 0.03% | 0 | 1 | 7 | 11 | | | | | | | | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 10 | 10 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 11 | 8 | | | | | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 0 | 6 | 13 | 0 | 0 | 2 | 15 | 2 | 0 | 0 | 1.036 | 0.793 |
| | | 0.03% | 0 | 0 | 7 | 12 | 0 | 0 | 2 | 13 | 4 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 7 | 13 | 0 | 0 | 0 | 17 | 3 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 8 | 10 | 0 | 0 | 1 | 15 | 3 | 0 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 0 | 0 | 8 | 12 | 0 | 0 | 2 | 17 | 1 | 0 | 0 | 6.466 | 0.091 |
| | | 0.03% | 0 | 0 | 6 | 13 | 0 | 0 | 1 | 14 | 4 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 4 | 16 | 0 | 0 | 0 | 14 | 6 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 0 | 11 | 8 | 0 | 0 | 1 | 16 | 2 | 0 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 0 | 0 | 6 | 14 | 0 | 0 | 1 | 17 | 2 | 0 | 0 | 4.181 | 0.243 |
| | | 0.03% | 0 | 0 | 7 | 12 | 0 | 0 | 2 | 13 | 4 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 3 | 16 | 0 | 0 | 0 | 13 | 6 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 0 | 11 | 8 | 0 | 0 | 1 | 16 | 2 | 0 | 0 | | |
| プラーク指数 | 投与前 | プラセボ | 0 | 3 | 7 | 10 | 悪化← | | | | | | →改善 | - | - |
| | | 0.03% | 0 | 0 | 11 | 8 | | | | | | | | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 4 | 16 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 6 | 12 | | | | | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 2 | 9 | 9 | 0 | 0 | 6 | 9 | 4 | 1 | 0 | 0.120 | 0.989 |
| | | 0.03% | 0 | 3 | 7 | 9 | 0 | 2 | 2 | 11 | 4 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 5 | 15 | 0 | 0 | 4 | 13 | 3 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 10 | 9 | 0 | 0 | 3 | 16 | 1 | 0 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 1 | 0 | 7 | 12 | 0 | 0 | 5 | 8 | 6 | 1 | 0 | 5.476 | 0.140 |
| | | 0.03% | 0 | 0 | 5 | 14 | 0 | 0 | 0 | 13 | 6 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 6 | 14 | 0 | 0 | 4 | 14 | 2 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 0 | 12 | 8 | 0 | 0 | 7 | 9 | 3 | 1 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 1 | 0 | 9 | 10 | 0 | 0 | 4 | 11 | 5 | 0 | 0 | 3.850 | 0.278 |
| | | 0.03% | 0 | 1 | 4 | 14 | 0 | 0 | 1 | 12 | 6 | 0 | 0 | | |
| | | 0.1% | 0 | 0 | 7 | 12 | 0 | 0 | 7 | 8 | 4 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 7 | 12 | 0 | 0 | 3 | 14 | 2 | 1 | 0 | | |

Source：5.3.5.1-1 表 11.4.1.2d

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

A) 有害事象及び副作用の発現割合

有害事象及び副作用の発現の有無を表 2.7.6.3-15 に示す。

有害事象は 79 名中 71 名 241 件に認められ、投与群別ではプラセボ群が 18 名 54 件、0.03%群が 15 名 70 件、0.1%群 19 名 61 件及び 0.3%群が 19 名 56 件であった（5.3.5.1-1 表 12.2.2b）。副作用は 36 名 60 件であった（5.3.5.1-1 表 12.2.3b）。

有害事象又は副作用発現の有無と投与群（用量）との間に特に関連性はみられなかった。

表 2.7.6.3-15 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

| 発現の有無 | | 投与群 | | | | Fisher の正確な検定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ n = 20 | 0.03% n = 19 | 0.1% n = 20 | 0.3% n = 20 | |
| 有害事象 | なし | 2 (10.00) | 4 (21.05) | 1 (5.00) | 1 (5.00) | 0.388 |
| | あり | 18 (90.00) | 15 (78.95) | 19 (95.00) | 19 (95.00) | |
| 副作用 [1)] | なし | 13 (65.00) | 11 (57.89) | 11 (55.00) | 8 (40.00) | 0.469 |
| | あり | 7 (35.00) | 8 (42.11) | 9 (45.00) | 12 (60.00) | |

被験者数、() 内は発現割合（%）を示す
1) 治験薬との関連性が「関連なし」を除く有害事象
Source：5.3.5.1-1 表 12.2.3a

B) 有害事象の発現状況

有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.3-16 及び表 2.7.6.3-17 に示す。

有害事象は、KCB-1D を投与した 59 名中 53 名 187 件で発現した。各群で 3 件以上発現した有害事象は、プラセボ群では C-反応性蛋白増加、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、鼻咽頭炎、医療用具故障及び歯肉痛であり、0.03%群では C-反応性蛋白増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中アルブミン陽性、β2 ミクログロブリン増加、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、医療用具故障、口内炎及び歯の知覚過敏であり、0.1%群では血中尿酸増加、血中カリウム増加、β2 ミクログロブリン増加、発熱、鼻咽頭炎、医療用具故障及び歯の知覚過敏であり、0.3%群では C-反応性蛋白増加、尿中アルブミン陽性、β2 ミクログロブリン増加、下痢、医療用具故障及び口内炎であった。KCB-1D のいずれかの群で 3 件以上に発現し、プラセボ群で発現しなかった有害事象は、発熱及び血中尿酸増加であったが、用量依存的な傾向はみられなかった。いずれの投与群でも多く認められた医療用具故障の原因は、歯科用修復物の破損や仮着剤等の劣化によるものであり、明らかに KCB-1D の薬効に基づく事象ではないと考えられた。

副作用は KCB-1 を投与した 59 名中 29 名 50 件で発現したが、疼痛 1 件（中等度）を除きすべて軽度だった（5.3.5.1-1 表 12.2.3b）。

腎機能に関係した臨床検査項目に有害事象が多く認められたが、プラセボ群でも認められていること及び血清中 KCB-1 濃度がほぼ定量限界未満であったことから（5.3.5.1-1 表 12.7a）、KCB-1D 群に特異的な事象ではないと推察した。

## 表 2.7.6.3-16 有害事象（安全性解析対象集団）（1/4）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 20 | | | | 19 | | | | 20 | | | | 20 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 18 | | | | 15 | | | | 19 | | | | 19 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 90.0 | | | | 78.9 | | | | 95.0 | | | | 95.0 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 6 (30.0) | 0 | 9 | 2 | 9 (47.4) | 0 | 14 | 4 | 8 (40.0) | 0 | 8 | 2 | 8 (40.0) | 0 | 12 | 3 |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 結腸ポリープ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 下痢 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 2 |
| 歯肉出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 歯肉痛 | 2 (10.0) | 0 | 3 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 2 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 1 |
| 舌炎 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 2 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 2 (10.0) | 0 | 2 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 3 | 0 | 3 (15.0) | 0 | 3 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 口内炎 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 1 | 3 (15.8) | 0 | 2 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 3 (15.0) | 0 | 5 | 0 |
| 歯痛 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (25.0) | 0 | 3 | 2 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 疼痛 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (20.0) | 0 | 2 | 2 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (25.0) | 0 | 5 | 1 | 3 (15.8) | 0 | 2 | 1 | 4 (20.0) | 0 | 4 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 1 |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 2 (10.0) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 麦粒腫 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 3 (15.0) | 0 | 2 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 3 (15.0) | 0 | 3 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 1 |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 6.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-16

## 表 2.7.6.3-16 有害事象（安全性解析対象集団）（2/4）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 20 | | | | 19 | | | | 20 | | | | 20 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 18 | | | | 15 | | | | 19 | | | | 19 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 90.0 | | | | 78.9 | | | | 95.0 | | | | 95.0 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (35.0) | 0 | 11 | 1 | 5 (26.3) | 0 | 16 | 0 | 4 (20.0) | 0 | 4 | 0 | 6 (30.0) | 0 | 7 | 1 |
| 節足動物咬傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 2 | 0 |
| 関節捻挫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 裂傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 歯牙損傷 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 医療用具故障 | 7 (35.0) | 0 | 10 | 1 | 5 (26.3) | 0 | 16 | 0 | 4 (20.0) | 0 | 4 | 0 | 3 (15.0) | 0 | 2 | 1 |
| 臨床検査 | 11 (55.0) | 0 | 0 | 21 | 11 (57.9) | 0 | 0 | 31 | 17 (85.0) | 0 | 0 | 33 | 15 (75.0) | 0 | 0 | 28 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 6 (31.6) | 0 | 0 | 6 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 7 (35.0) | 0 | 0 | 7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| β2 ミクログロブリン増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 3 (15.8) | 0 | 0 | 3 | 4 (20.0) | 0 | 0 | 4 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 | 3 (15.8) | 0 | 0 | 3 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中コレステロール減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 3 (15.8) | 0 | 0 | 3 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中尿酸減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| C-反応性蛋白増加 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 | 4 (21.1) | 0 | 0 | 4 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 7 (35.0) | 0 | 0 | 7 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 6.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-16

## 表 2.7.6.3-16 有害事象（安全性解析対象集団）（3/4）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 20 | | | | 19 | | | | 20 | | | | 20 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 18 | | | | 15 | | | | 19 | | | | 19 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 90.0 | | | | 78.9 | | | | 95.0 | | | | 95.0 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 11 (55.0) | 0 | 0 | 21 | 11 (57.9) | 0 | 0 | 31 | 17 (85.0) | 0 | 0 | 33 | 15 (75.0) | 0 | 0 | 28 |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン減少 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好塩基球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 2 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| リンパ球百分率減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 2 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ウロビリン陽性 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瘻孔 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋固縮 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 2 | 0 |
| 排尿困難 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 残尿 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 6.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-16

## 表 2.7.6.3-16 有害事象（安全性解析対象集団）（4/4）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 20 | | | | 19 | | | | 20 | | | | 20 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 18 | | | | 15 | | | | 19 | | | | 19 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 90.0 | | | | 78.9 | | | | 95.0 | | | | 95.0 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 紫斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 切開排膿 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 6.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-16

## 表 2.7.6.3-17 副作用（安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 20 | | | | 19 | | | | 20 | | | | 20 | | | |
| 副作用発現被験者数 | 7 | | | | 8 | | | | 9 | | | | 12 | | | |
| 副作用発現被験者割合 (%) | 35.0 | | | | 42.1 | | | | 45.0 | | | | 60.0 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 7 (35.0) | 0 | 0 | 10 | 8 (42.1) | 0 | 0 | 17 | 8 (40.0) | 0 | 0 | 13 | 12 (60.0) | 0 | 0 | 17 |
| 尿中アルブミン陽性 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 5 (26.3) | 0 | 0 | 5 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 6 (30.0) | 0 | 0 | 6 |
| β2 ミクログロブリン増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 3 (15.8) | 0 | 0 | 3 | 4 (20.0) | 0 | 0 | 4 | 3 (15.0) | 0 | 0 | 3 |
| β-Nアセチルグルコサミニダーゼ増加 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 3 (15.8) | 0 | 0 | 3 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 0 | 0 | 2 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素減少 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 4 (20.0) | 0 | 0 | 4 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 6.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-17

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A) 死亡

観察期間中に、死亡はなかった。

B) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3-18 に示す。

重篤な有害事象は 0.03%群に 1 名 1 件認められたが、治験薬との関連性は否定された。

**表 2.7.6.3-18 重篤な有害事象**

| 投与群/薬剤番号 | 性別/年齢 [1)] | 有害事象名 | 有害事象発現日 [2)] | 持続期間 [3)] | 因果関係 | 程度 | 重篤/非重篤 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.03% 6 組 2 番 | 女性 3[redacted] 歳 | 結腸ポリープ | 126 | 140 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |
| | | 子宮頚部上皮異形成 [4)] | 117 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復 変化なし |
| | | 歯肉腫脹 | 31 | 12 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯肉炎 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 切開排膿 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯肉腫脹 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 口唇炎 | 71 | 8 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 痔核 [5)] | 105 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復 変化なし |

MedDRA/J PT ver. 6.0、6.1
重篤な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 0 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 0 日後として起算
4) 他の重要な有害事象に該当
5) 出血症状に対して手術 105 日後に痔核と診断された。その後、手術 126 日後に出血の原因は結腸ポリープの可能性が高いと診断されたが、痔核の存在が完全に否定されなかったため有害事象から痔核を取り下げなかった。また、その後、転帰の情報を入手していなかったため、未回復として報告された
-：消失していない
Source：5.3.5.1-1 付録 16.3.5 L 群(2)改変、総括報告書正誤表（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

C) 他の重要な有害事象

総括報告書で定義していなかったが、以下の有害事象を他の重要な有害事象とし、表 2.7.6.3-19 に示す。

・程度が高度の有害事象

・悪性腫瘍又は良性腫瘍

他の重要な有害事象は 0.03%群及び 0.3%群に各 1 名 1 件認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.3-19 他の重要な有害事象

| 投与群/薬剤番号 | 性別/年齢 [1)] | 有害事象名 | 有害事象発現日 [2)] | 持続期間 [3)] | 因果関係 | 程度 | 重篤/非重篤 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.03%<br>6 組 2 番 | 女性<br>3[redacted] 歳 | 子宮頚部上皮異形成 | 117 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復<br>変化なし |
| | | 結腸ポリープ [4)] | 126 | 140 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯肉腫脹 | 31 | 12 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯肉炎 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 切開排膿 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯肉腫脹 | 21 | 14 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 口唇炎 | 71 | 8 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 痔核 [5)] | 105 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復<br>変化なし |
| 0.3%<br>13 組 3 番 | 女性<br>4[redacted] 歳 | 結腸ポリープ | 不明 | 手術 255 日後 [6)] | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 節足動物咬傷 | 87 | 5 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 節足動物咬傷 | 161 | 0 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 排尿困難 | 124 | 1 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 残尿 | 124 | 1 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |

MedDRA/J PT ver. 6.0、6.1
他の重要な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 0 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 0 日後として起算
4) 重篤な有害事象に該当
5) 痔核と思われていたが、手術 126 日後に結腸ポリープと診断された
6) 有害事象発現日が不明のため、手術日を手術 0 日後として消失日までの日数を算出した
-：消失していない
Source：5.3.5.1-1 付録 16.3.5 L 群(2)改変、付録 16.3.5 H 群(2)改変、総括報告書正誤表（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

3) 血清中 KCB-1 濃度及び血清中抗 KCB-1 抗体

A) 血清中 KCB-1 濃度

登録された被験者 80 名のうち、血清中 KCB-1 濃度測定に関して同意が得られた被験者 24 名（各投与群 6 名）で治験薬投与前、投与 1 時間後、2 時間後、4 時間後及び 24 時間後の血清中 KCB-1 濃度を測定した。その結果、被験者 24 名中 17 名では全時点で定量限界（0.01 ng/mL）未満であり、7 名（プラセボ群 3 名、0.03%群 2 名、0.1%群 2 名）では KCB-1 が検出された。7 名中 2 名（プラセボ群）では治験薬投与前の測定でも内在性の bFGF が検出され、その濃度は 0.01 ng/mL 及び 0.05 ng/mL であった。また、最高用量の 0.3%群では検出されなかった（5.3.5.1-1 表 12.7a）。以上より、0.3%以下の用量では投与部位からの KCB-1 血中移行性がないものと推察された。

B) 血清中抗 KCB-1 抗体

治験薬投与前、投与 2 週後及び 4 週後の血清中抗 KCB-1 抗体を測定した結果、79 名中 3 名（プラセボ群 2 名、0.03%群 1 名）で cut off 値を超える値が検出されたが（5.3.5.1-1 表 12.6）、いずれの検体でも KCB-1 に非特異的な反応であることから、0.3%（トラフェルミンとして 600 μg）以下の濃度の歯槽骨欠損部単回投与では抗 KCB-1 抗体の産生がみられないと考えられた。

(5) 探索的試験追跡調査（1D-01A）

探索的試験の結果では KCB-1D 投与 36 週以降の歯槽骨の増加が不明であったことから、歯槽骨や歯肉の異常な増生がないことを調査するため、追跡調査時点で治療あるいはメンテナンス等で来院している被験者を対象に追跡調査を実施した。

なお、追跡調査での調査項目は、口腔内の有害事象の有無と程度、歯槽骨の高さの増加率及び歯周組織検査とした。

1) 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-20 に示す。

**表 2.7.6.3-20 試験方法の概要（追跡調査）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 追跡調査の標題 | KCB-1D 歯周組織再生試験 追跡調査（第 II 相） |
| 追跡調査の目的 | KCB-1D の投与 36 週以降の歯槽骨、歯肉及び口腔内の状態を調査する。 |
| 追跡調査の対象 | KCB-1D 歯周組織再生試験（第Ⅱ相）で治験薬が投与され、現在も治療あるいはメンテナンス等で来院している被験者 |
| 追跡調査の被験者数 | 1. 目標被験者数［KCB-1D 歯周組織再生試験（第Ⅱ相）で治験薬が投与された全被験者］：<br>プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、<br>0.3%群 20 名、計 79 名<br>2. 追跡調査を実施した被験者数：<br>プラセボ群 19 名、0.03%群 15 名、0.1%群 17 名、<br>0.3%群 16 名、計 67 名<br>3. 追跡調査の安全性解析対象集団：<br>プラセボ群 19 名、0.03%群 15 名、0.1%群 17 名、<br>0.3%群 16 名、計 67 名 |
| 追跡調査の観察項目 | 1. 口腔内の有害事象の有無と程度（自覚症状・他覚所見）<br>2. 歯槽骨の高さ（X 線写真）<br>3. 歯周組織検査 |
| 追跡調査実施医療機関 | [redacted] 他、全 12 医療機関 12 診療科 |
| 追跡調査責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 追跡調査実施期間 | [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 被験者追跡調査開始日）～<br>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者追跡調査終了日） |

2) 被験者の内訳

探索的試験（1D-01）で治験薬が投与された 79 名のうち、67 名（プラセボ群 19 名、0.03%群 15 名、0.1%群 17 名、0.3%群 16 名）で追跡調査を実施した。追跡調査未実施被験者は 12 名（プラセボ群 1 名、0.03%群 4 名、0.1%群 3 名、0.3%群 4 名）であり、その主な理由は被験者が来院していないことによるものであった。なお、各被験者の調査は探索的試験（1D-01）での投与 83 週後から 132 週後に行われた。

3) 安全性の結果

有害事象は追跡調査の安全性解析対象集団 67 名中 20 名 33 件（プラセボ群 9 件、0.03%群 8 件、0.1%群 7 件、0.3%群 9 件）であり（表 2.7.6.3-21）、主な事象は齲歯 10 件（プラセボ群 3 件、KCB-1D 群 7 件）、歯周炎 4 件（プラセボ群 2 件、KCB-1D 群 2 件）、歯痛 3 件（すべて KCB-1D 群）であった。すべての有害事象は治験薬との因果関係はないと判断された。また、異常な細胞増殖により誘発される歯肉の異常増生や悪性腫瘍の発現及びセメント-エナメル境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。

**表 2.7.6.3-21 有害事象（追跡調査の安全性解析対象集団）**

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.03% | | | | 0.1% | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 19 | | | | 15 | | | | 17 | | | | 16 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 5 | | | | 7 | | | | 3 | | | | 5 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 26.3 | | | | 46.7 | | | | 17.6 | | | | 31.3 | | | |
| 有害事象発現件数 | 9 | | | | 8 | | | | 7 | | | | 9 | | | |
| SOC<br>PT | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) 高度 | 中等度 | 軽度 | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) 高度 | 中等度 | 軽度 | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) 高度 | 中等度 | 軽度 | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 4 (21.1) | 0 | 3 | 2 | 6 (40.0) | 0 | 6 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 4 | 1 | 3 (18.8) | 0 | 4 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 2 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉退縮 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周病 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 2 (10.5) | 0 | 2 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 2 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 | 0 |
| 歯牙破折 | 1 (5.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (10.5) | 0 | 3 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 | 0 | 2 (11.8) | 0 | 2 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 5 | 0 |
| 齲歯 | 2 (10.5) | 0 | 3 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 5 | 0 |
| 歯髄炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瘻孔 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経過敏 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 7.1
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.3-21

3. 結論

KCB-1D の歯周病に対する歯周組織再生作用及び安全性について、プラセボを含む用量反応同時対照により探索的に検討することを目的とした探索的試験「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-」を実施した。

有効性では、0.3%濃度の KCB-1D は、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。

追跡調査時には、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。

### 2.7.6.4 用量反応試験（1D-02）

資料番号 5.3.5.1-2

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（1/7）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 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- |
| 開発のフェーズ | 第 II 相 |
| 治験の目的 | 辺縁性歯周炎の患者を対象として KCB-1D（0.2%、0.3%、0.4%）及びプラセボを用いた二重盲検並行群間比較による用量反応試験を行い、新生歯槽骨の増加率（%）について KCB-1D 群とプラセボ群との対比較により KCB-1D 群の優越性を確認する。また、用量反応関係を検討することにより、臨床推奨用量を決定する。 |
| デザイン | 無作為化、中央登録方式、多施設共同、二重盲検、並行群間比較用量-反応試験 |
| 対象 | Widman 改良法を用いたフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎<br>1. 組み入れ基準<br>治験責任（分担）医師が、フラップ手術を必要と判断した以下の基準を満たす辺縁性歯周炎患者<br>(1) 登録前に規格撮影された X 線写真等から下記と診断された患者<br>1) 2 壁あるいは 3 壁性の垂直性骨欠損である<br>2) 1) の欠損深さが 3 mm 以上である<br>3) 1) の欠損が歯間部に認められる<br>(2) 被験者の選択にいたる最終の再評価で、初期治療内容が達成されており、歯周組織破壊の原因と考えられる因子が可及的に除かれ、コンプライアンスも良好な患者<br>(3) 被験歯の動揺度が 2 度以下で、GTR 法が適応と判断される付着歯肉の幅が存在する患者<br>(4) フラップ手術及び GTR 後の通常の術後管理に従ってメンテナンス（Supportive periodontal treatment）を行うことが可能な患者<br>(5) 口腔衛生が確立しており、治験薬投与後も治験責任（分担）医師の指導に従った口腔清掃が行える患者<br>(6) 20 歳以上の患者（同意取得時）<br>(7) 性別及び入院・外来の別は不問<br>(8) 治験の内容を理解し、同意能力のある患者<br>(9) 治験スケジュールに沿って検査及び観察が実施可能な患者 |

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（2/7）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | 2. 除外基準<br>(1) 治験薬投与後 4 週以内に副腎皮質ステロイド（プレドニン換算で 20 mg/日以上）の投与を必要とする患者<br>(2) 薬剤（カルシウム拮抗薬等）の服用により歯肉の増生が認められる、又はその既往がある患者<br>(3) 治験薬投与後 36 週以内に被験歯の近隣部位の外科的手術を行う予定のある患者<br>(4) 精神障害、意識障害を合併している患者<br>(5) 悪性腫瘍を合併している又は既往歴のある患者（口腔内に関しては、悪性腫瘍あるいは前癌病変、又はそれらが疑われる所見がないことを治験責任（分担）医師が口腔内を観察し、肉眼的に確認する）<br>(6) 糖尿病を合併している患者［登録前の臨床検査で HbA1c（JDS）が 6.5%以上］<br>(7) 栄養状態が極度に低下している患者（登録前の臨床検査で血清アルブミン値が 2 g/dL 以下）<br>(8) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL 以上の採血等を行った患者<br>(9) 治験薬投与前 24 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者<br>(10) 腎障害、肝障害、血液障害を合併している患者（「医薬品の副作用の重篤度分類基準」のグレード 2 以上）、又は心疾患を合併している患者<br>(11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験薬投与 36 週後までに妊娠を希望している患者（妊娠可能な患者で登録前の妊娠検査にて絨毛性ゴナドトロピン値が 0.7 mIU/mL 以上）<br>(12) たん白製剤に対する過敏症の既往がある<br>(13) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者 |

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（3/7）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数 | 1. 計画時目標被験者数：1 群 60 名、計 240 名（血清中 KCB-1 濃度測定は 1 群 10 名、計 40 名）<br>2. 登録被験者数：プラセボ群 67 名、0.2%群 70 名、0.3%群 65 名、0.4%群 65 名、計 267 名<br>3. 治験薬投与被験者数：プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名、計 253 名<br>4. 有効性解析対象集団：<br>(1) FAS：プラセボ群 61 名、0.2%群 68 名、0.3%群 57 名、0.4%群 63 名、計 249 名<br>(2) PPS：プラセボ群 59 名、0.2%群 65 名、0.3%群 52 名、0.4%群 60 名、計 236 名<br>5. 安全性解析対象集団：<br>(1) 本試験の安全性解析対象集団：<br>プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名、計 253 名<br>(2) 事後調査の安全性解析対象集団：<br>プラセボ群 62 名、0.2%群 66 名、0.3%群 57 名、0.4%群 61 名、計 246 名<br>6. 血清中 KCB-1 濃度測定被験者数：<br>プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名、計 40 名 |
| 治験薬 | 1. プラセボ：トラフェルミン（遺伝子組換え）を含有しない凍結乾燥製剤<br>2. KCB-1D：一般名 トラフェルミン（遺伝子組換え）<br>KCB-1D 凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解し HPC 製剤とした。<br>(1) 0.2%：1 シリンジ中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 540 μg（64.8 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(2) 0.3%：1 シリンジ中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 810 μg（97.2 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(3) 0.4%：1 シリンジ中にトラフェルミン（遺伝子組換え）として 1080 μg（129.6 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(4) 添付溶解液：HPC 液 0.27 mL<br>(5) 剤形：外用液剤（歯科用剤） |

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（4/7）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与量・投与方法 | 1. 用量<br>(1) プラセボ群：KCB-1 を含有しない HPC 製剤 0.2 mL<br>(2) 0.2%群：KCB-1 として 400 μg（48 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>(3) 0.3%群：KCB-1 として 600 μg（72 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>(4) 0.4%群：KCB-1 として 800 μg（96 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>2. 投与方法<br>フラップ手術時にスケーリング及びルートプレーニングを行った後、被験歯の歯槽骨欠損部に HPC 製剤 0.2 mL を単回投与した。 |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |
| 併用療法・併用薬 | 1. 併用禁止薬剤<br>「副腎皮質ステロイド製剤」は、治験薬投与後から投与 4 週後まで使用を禁止した。なお、プレドニン換算 20 mg/日未満の使用は可とした。<br>2. 禁止療法<br>被験部位及び近接する部位のフラップ手術等の外科的処置は、治験薬投与後から観察期間終了時まで行わないこととした。 |
| 観察・検査項目 | 1. 歯槽骨の高さ（X 線写真撮影）<br>2. 歯周組織検査（臨床的アタッチメントレベル、プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）<br>3. 自覚症状・他覚所見の観察<br>4. 口腔内所見<br>5. 被験部位の状態<br>6. 臨床検査<br>7. 血清中抗 KCB-1 抗体<br>8. 血清中 KCB-1 濃度 |

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（5/7）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>

**観察・検査スケジュール**

| 項目 | 同意取得～登録前 | 投与前 | 手術時 | 投与後 観察期間 時間 1 | 時間 2 | 時間 4 | 時間 24 | 日 2 | 日 3 | 週 1 | 週 2 | 週 4 | 週 12 | 週 24 | 週 36 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意説明・取得 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者登録 | ● | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景調査 | ● | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | ● | | | | | | | | | | | | |
| X 線写真撮影 | ● | ○[1)] | | | | | | | | | | | ● | ● | ● |
| 歯周組織検査 | | ● | | | | | | | | | | | ● | ● | ● |
| 自覚症状･他覚所見 | | ● | | | | | | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 口腔内所見（口腔内診断を含む） | ● | ● | | | | | | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 被験部位の状態 | | ● | | | | | | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 臨床検査 | ● | ● | | | | | | | | ● | ● | ● | | | |
| 血清中抗 KCB-1 抗体 | | ● | | | | | | | | | ● | ● | | | |
| 有害事象 | | | ◄ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ► |
| 血清中 KCB-1 濃度[2)] | | ● | | ● | ● | ● | ● | | | | | | | | |

1) 登録前の撮影日と手術日の間隔が 4 週間を超える場合は投与前に X 線写真を撮影した
2) 血清中 KCB-1 濃度測定に同意した被験者のみ

**事後調査のスケジュール**

| 項目 | 治験薬投与 36 週後～ | 治験薬投与 72 週後 |
|---|---|---|
| X 線写真撮影 | | ● |
| 歯周組織検査<br>臨床的アタッチメントレベル<br>プロービングデプス | | ● |
| 自覚症状・他覚所見<br>（口腔内所見） | ◄― | ―► |
| 被験部位の状態 | ◄― | ―► |
| 口腔内の有害事象 | ◄― | ―► |

</td></tr>
<tr><td>評価項目及び<br>評価基準</td><td>1. 有効性の主要評価項目<br>治験薬投与前の X 線写真による歯槽骨の欠損底部を基準とした、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（%）<br>2. 有効性の副次評価項目<br>(1) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量<br>(2) 新生歯槽骨の増加率（%）の経時変化<br>(3) 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化<br>(4) 歯周組織検査値の経時変化<br>3. 安全性の評価項目<br>(1) 副作用発現の有無<br>(2) 血清中抗 KCB-1 抗体<br>(3) 血清中 KCB-1 濃度</td></tr>
</table>

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（6/7）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>歯周硬組織及び軟組織再生の程度を評価項目とし、有効性の根拠は各 KCB-1D 群とプラセボ群との差、用量増加に伴う傾向性とした。<br>1. 人口統計学的及び他の基準値の特性<br>FAS を対象に人口統計学的項目及び他の基準値の特性について計量値は基本統計量、計数値は頻度を求めた。投与群間の比較可能性を検討した。なお、有意水準を 15%として不均衡を確認した。<br>2. 有効性<br>(1) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率<br>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。また、用量反応の傾向性を副次解析として実施した。用量反応の傾向性は、下記の対比により最も適合する用量反応パターンを検討した。
<table>
<tr><th>プラセボ群</th><th>0.2%群</th><th>0.3%群</th><th>0.4%群</th><th>対比の内容</th></tr>
<tr><td>-3</td><td>-1</td><td>1</td><td>3</td><td>直線的に増加</td></tr>
<tr><td>-3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0.2%から飽和</td></tr>
<tr><td>-5</td><td>-1</td><td>3</td><td>3</td><td>0.3%から飽和</td></tr>
<tr><td>-3</td><td>-3</td><td>1</td><td>5</td><td>0.3%から立ち上がる</td></tr>
<tr><td>-1</td><td>-1</td><td>-1</td><td>3</td><td>0.4%から立ち上がる</td></tr>
</table>
(2) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量<br>プラセボを基準とした Dunnett の多重比較を実施した。<br>(3) 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化<br>経時測定型分散分析を実施した。<br>(4) 歯周組織検査値の経時変化<br>各投与群別に治験薬投与前後の値を集計し、一様性の検定を実施した。</td></tr>
</table>

**表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（7/7）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 2. 安全性<br>投与群別に集計・解析を行った。<br>(1) 有害事象<br>事象名（医師記載及び MedDRA/J PT）、程度、重篤度、処置の内容、転帰状況及び治験薬との因果関係を一覧表にまとめるとともに、SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を、程度別又は因果関係別に発現件数を集計した。また、有害事象の発現の有無と人口統計学的項目との関係を分析した。<br>(2) 各種検査に関する解析<br>患者ごとの個々の異常値を一覧表にまとめ、時点ごとに計量値は基本統計量［平均値、中央値、範囲（最小値・最大値）ほか］、異常値を示した被験者数を求め、計数値（-、±、+など）は集計した。また、個々の患者の変化を検討するために、投与前を基準に投与後の各時点について計量値は散布図を作成し、計数値はクロス表を作成した。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」による分類可能な項目では、グレードについて同様にクロス表を作成した。<br>(3) 血清中抗 KCB-1 抗体<br>一覧表に要約した。<br>(4) 血清中 KCB-1 濃度<br>一覧表に要約した。 |
| 医学専門家 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted]他、計 24 医療機関 25 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 治験実施期間 | 2005 年 8 月[redacted]日（第 1 被験者登録日）～<br>2007 年[redacted]月[redacted]日（最終被験者事後調査終了日） |

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。

本治験の対象として適切なフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者 267 名が登録センターに登録され、全被験者に対して無作為に治験薬が割り付けられた。登録被験者 267 名中 253 名（プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名）に治験薬が投与された。治験薬未投与例は 14 名であり、中止理由の内訳は薬剤保管不備 8 名、同意撤回 3 名、骨欠損形態の組み入れ基準不適格 2 名、治験責任（分担）医師が臨床検査値から本治験の対象として不適格と判断したもの 1 名であった。また、治験薬投与後の観察中止例は投与 36 週後までが 4 名であり、中止理由の内訳は被験者の都合 2 名、有害事象 1 名、同意撤回 1 名であった。249 名（プラセボ群 62 名、0.2%群 67 名、0.3%群 58 名、0.4%群 62 名）が投与 36 週後までの観察期間を終了した。

観察期間を終了した 249 名中 246 名（プラセボ群 62 名、0.2%群 66 名、0.3%群 57 名、0.4%群 61 名）が事後調査を終了した。事後調査を中止した被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は被験者の都合 2 名、有害事象の発現 1 名であった。

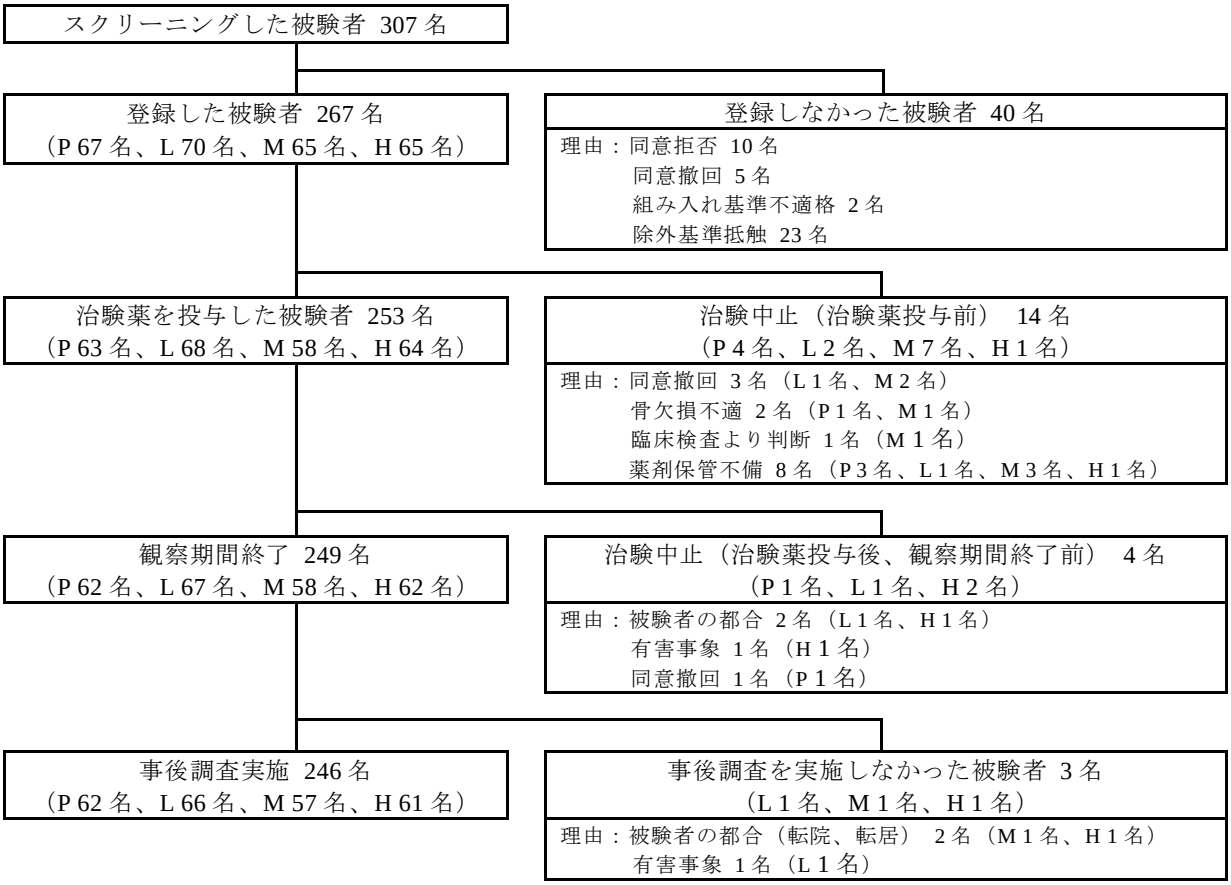



**図 2.7.6.4-1 被験者の内訳**

P：プラセボ群、L：0.2%群、M：0.3%群、H：0.4%群

Source：5.3.5.1-2 図 10.1、付録 16.2.1(1)～付録 16.2.1(4)、総括報告書正誤表 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2) 被験者の取扱い

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.4-2 に示す。

登録被験者 267 名のうち、249 名（プラセボ群 61 名、0.2%群 68 名、0.3%群 57 名、0.4%群 63 名）を FAS とした。FAS から除外した 18 名の除外理由の内訳は、登録後、治験薬投与前に治験を中止した 14 名、中止のため投与後の有効性データがない 2 名及び X 線写真がすべて測定不可と判断された 2 名であった。

FAS から有効性評価項目が適切に実施されていなかった 13 名を除く 236 名（プラセボ群 59 名、0.2%群 65 名、0.3%群 52 名、0.4%群 60 名）を PPS とした。PPS から除外した 13 名の除外理由の内訳は、中止した被験者で投与 36 週後の X 線写真が得られなかった 2 名、投与 36 週後の X 線写真が測定不可能であった 1 名及び投与 36 週後の X 線写真撮影日が許容期間を逸脱した 10 名であった。

本試験の安全性解析は治験薬を投与した全被験者 253 名（プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名）を対象とした。また、事後調査の安全性解析は、本試験の安全性解析対象集団から事後調査未実施の 7 名を除く 246 名（プラセボ群 62 名、0.2%群 66 名、0.3%群 57 名、0.4%群 61 名）を対象とした。

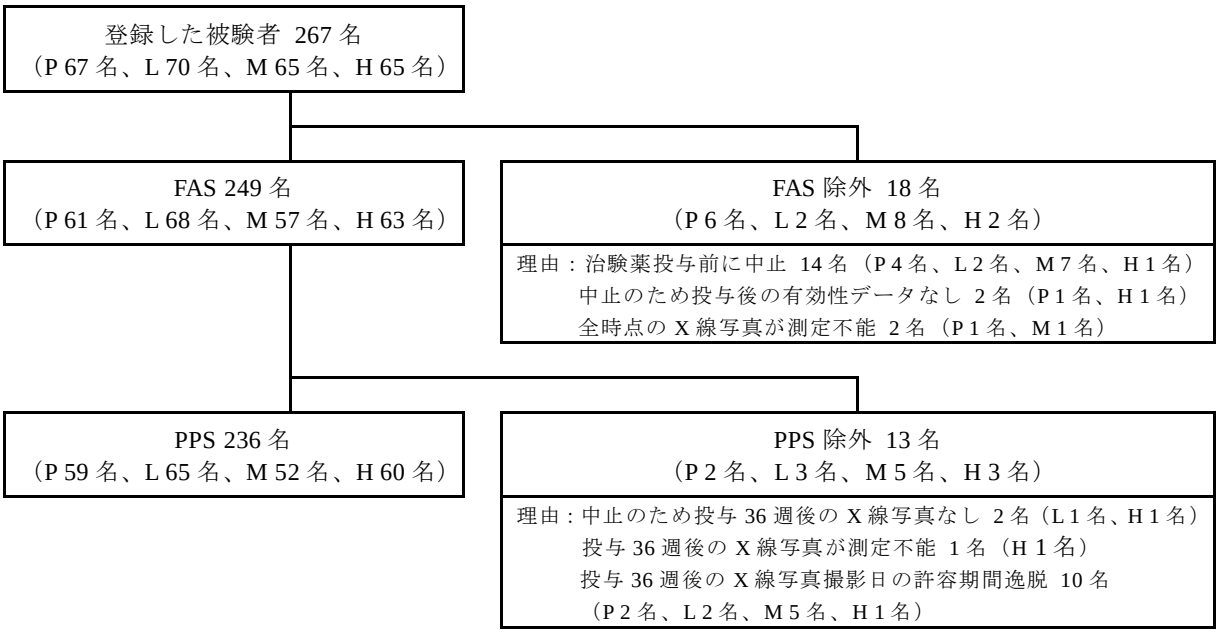



**図 2.7.6.4-2 有効性解析対象集団の構成**

P：プラセボ群、L：0.2%群、M：0.3%群、H：0.4%群
Source：5.3.5.1-2 図 10.1、図 11.1、付録 16.2.1(2)、付録 16.2.3

3) 治療の遵守／曝露

治験薬は、治験薬の安定性が保証されている調製後 24 時間以内に、全被験者に投与された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち、身長、体重及びそれらに関連して BMI、並びに歯髄の有無及び歯の動揺度に不均衡が認められたが、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな相違はなかった。

**表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（FAS）（1/2）**

| 項目 | 分類 | 被験者数 | | | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.2% | 0.3% | 0.4% | |
| 総被験者数 | | 61 | 68 | 57 | 63 | |
| 性別 | 男性 | 26 | 32 | 21 | 32 | 0.461 |
| | 女性 | 35 | 36 | 36 | 31 | |
| 高齢者・非高齢者 | 非高齢者（65 歳未満） | 51 | 54 | 48 | 53 | 0.874 |
| | 高齢者（65 歳以上） | 10 | 14 | 9 | 10 | |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | 53 | 50 | 45 | 45 | 0.151 |
| | あり | 8 | 18 | 12 | 18 | |
| 既往症の有無 | なし | 31 | 35 | 33 | 37 | 0.734 |
| | あり | 30 | 33 | 24 | 26 | |
| 合併症の有無 | なし | 44 | 42 | 39 | 35 | 0.231 |
| | あり | 17 | 26 | 18 | 28 | |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | 16 | 19 | 16 | 15 | 0.997 |
| | 小臼歯 | 22 | 26 | 21 | 25 | |
| | 大臼歯 | 23 | 23 | 20 | 23 | |
| 被験歯の処置の有無 | なし | 32 | 42 | 32 | 34 | 0.724 |
| | あり | 29 | 26 | 25 | 29 | |
| 歯髄の有無 | なし | 13 | 19 | 11 | 23 | 0.139 |
| | あり | 48 | 49 | 45 | 40 | |
| | 不明 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 1 壁性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.403 |
| | 2 壁性 | 32 | 34 | 39 | 35 | |
| | 3 壁性 | 23 | 30 | 16 | 23 | |
| | 4 壁性 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2・3 壁性 | 6 | 4 | 2 | 5 | |
| 手術時の骨欠損深さ（mm） | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 収束せず（0.664[2)]） |
| | 3 | 11 | 15 | 12 | 16 | |
| | 4 | 13 | 18 | 18 | 10 | |
| | 5 | 18 | 12 | 11 | 15 | |
| | 6 | 5 | 12 | 10 | 9 | |
| | 7 | 8 | 4 | 3 | 8 | |
| | 8 | 2 | 2 | 2 | 0 | |
| | 9 | 3 | 2 | 0 | 3 | |
| | 10 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

1) Fisher の正確な検定の P 値
2) Kruskal-Wallis 検定の P 値
Source：5.3.5.1-2 表 14.1.1(1)、表 14.1.2、表 14.1.4(1)改変

## 表 2.7.6.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：計数値（FAS）（2/2）

| 項目 | 分類 | 被験者数 | | | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.2% | 0.3% | 0.4% | |
| 総被験者数 | | 61 | 68 | 57 | 63 | |
| 投与前の歯肉出血指数 | -（出血なし） | 16 | 23 | 14 | 22 | 0.497 |
| | +（出血あり） | 45 | 45 | 43 | 41 | |
| 投与前の歯肉炎指数 | 0（正常歯肉） | 16 | 27 | 19 | 17 | 0.375 |
| | 1（軽度の炎症） | 21 | 16 | 16 | 26 | |
| | 2（中等度の炎症） | 23 | 25 | 22 | 20 | |
| | 3（高度の炎症） | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与前の歯の動揺度 | 0（生理的動揺） | 36 | 50 | 35 | 34 | 0.090 |
| | 1（軽度の動揺） | 23 | 14 | 15 | 25 | |
| | 2（中等度の動揺） | 2 | 4 | 7 | 4 | |
| | 3（高度の動揺） | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与前のプラーク指数 | 0（プラークなし） | 42 | 48 | 37 | 44 | 0.992 |
| | 1（プローブに付着） | 18 | 19 | 19 | 18 | |
| | 2（肉眼で認められる） | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | 3（多量の付着） | 0 | 0 | 0 | 0 | |

1) Fisher の正確な検定の P 値
Source：5.3.5.1-2 表 14.1.1(1)、表 14.1.2、表 14.1.4(1)改変

## 表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（FAS）（1/2）

| 項目 | | 投与群 | | | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.2% | 0.3% | 0.4% | |
| 総被験者数 | | 61 | 68 | 57 | 63 | |
| 年齢（歳） | 平均値 | 52.2 | 53.2 | 52.8 | 52.5 | 0.967 |
| | 標準偏差 | 11.5 | 11.8 | 11.5 | 10.7 | |
| | 最大値 | 74 | 76 | 72 | 70 | |
| | 75%点 | 61.0 | 61.0 | 61.0 | 61.0 | |
| | 中央値 | 54.0 | 54.5 | 56.0 | 53.0 | |
| | 25%点 | 44.0 | 45.0 | 46.0 | 44.0 | |
| | 最小値 | 27 | 23 | 25 | 28 | |
| 身長（cm） | 平均値 | 161.66 | 160.83 | 159.59 | 163.02 | 0.136 |
| | 標準偏差 | 8.29 | 8.63 | 8.11 | 7.67 | |
| | 最大値 | 179.0 | 178.0 | 175.0 | 179.2 | |
| | 75%点 | 168.00 | 166.00 | 166.00 | 168.00 | |
| | 中央値 | 162.00 | 161.00 | 158.00 | 162.80 | |
| | 25%点 | 156.00 | 156.00 | 153.10 | 157.30 | |
| | 最小値 | 143.0 | 142.0 | 145.0 | 148.5 | |
| 体重（kg） | 平均値 | 60.13 | 58.51 | 57.10 | 63.11 | 0.021 |
| | 標準偏差 | 11.29 | 11.35 | 9.09 | 12.21 | |
| | 最大値 | 84.1 | 88.0 | 73.0 | 100.0 | |
| | 75%点 | 68.00 | 66.50 | 65.00 | 70.00 | |
| | 中央値 | 60.00 | 56.00 | 57.00 | 61.30 | |
| | 25%点 | 52.00 | 50.00 | 49.00 | 53.00 | |
| | 最小値 | 40.0 | 36.8 | 41.0 | 43.0 | |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.87 | 22.52 | 22.31 | 23.62 | 0.099 |
| | 標準偏差 | 3.08 | 3.40 | 2.32 | 3.42 | |
| | 最大値 | 32.9 | 33.2 | 27.3 | 32.9 | |
| | 75%点 | 24.45 | 24.04 | 24.01 | 25.80 | |
| | 中央値 | 22.51 | 21.70 | 22.31 | 22.77 | |
| | 25%点 | 20.78 | 20.31 | 20.57 | 20.96 | |
| | 最小値 | 17.5 | 15.1 | 17.5 | 18.9 | |
| 登録前のX線写真上の骨欠損深さ（mm） | 平均値 | 5.0 | 4.8 | 4.8 | 4.7 | 0.750 |
| | 標準偏差 | 1.8 | 1.6 | 1.7 | 1.6 | |
| | 最大値 | 8.95 | 10.55 | 8.53 | 10.01 | |
| | 75%点 | 6.25 | 5.80 | 5.74 | 5.62 | |
| | 中央値 | 4.640 | 4.550 | 4.370 | 4.600 | |
| | 25%点 | 3.66 | 3.72 | 3.59 | 3.60 | |
| | 最小値 | 2.47 | 1.41 | 2.09 | 1.96 | |
| 投与前の臨床的アタッチメントレベル（mm） | 平均値 | 7.6 | 7.7 | 7.7 | 7.6 | 0.987 |
| | 標準偏差 | 2.3 | 2.2 | 2.6 | 2.6 | |
| | 最大値 | 14 | 13 | 16 | 14 | |
| | 75%点 | 9 | 9 | 9 | 9 | |
| | 中央値 | 8.0 | 7.5 | 8.0 | 7.0 | |
| | 25%点 | 6 | 6 | 6 | 6 | |
| | 最小値 | 1 | 3 | 3 | 3 | |

1) 一元配置分散分析の P 値
Source：5.3.5.1-2 表 14.1.1(2)、表 14.1.3、表 14.1.4(2)、総括報告書正誤表（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

## 表 2.7.6.4-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：計量値（FAS）（2/2）

| 項目 | | 投与群 | | | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.2% | 0.3% | 0.4% | |
| 総被験者数 | | 61 | 68 | 57 | 63 | |
| 投与前のプロービングデプス（mm） | 平均値 | 5.8 | 5.7 | 5.6 | 5.7 | 0.914 |
| | 標準偏差 | 1.6 | 1.5 | 1.4 | 1.4 | |
| | 最大値 | 9 | 9 | 9 | 10 | |
| | 75%点 | 7 | 7 | 6 | 6 | |
| | 中央値 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 6.0 | |
| | 25%点 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| | 最小値 | 1 | 2 | 3 | 3 | |
| 投与前の角化歯肉幅（mm） | 平均値 | 5.2 | 4.5 | 4.6 | 4.7 | 0.309 |
| | 標準偏差 | 2.3 | 2.2 | 2.1 | 1.9 | |
| | 最大値 | 11 | 13 | 11 | 10 | |
| | 75%点 | 6 | 5 | 5 | 6 | |
| | 中央値 | 5.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | |
| | 25%点 | 4 | 3 | 3 | 4 | |
| | 最小値 | 2 | 1 | 1 | 1 | |

1) 一元配置分散分析の P 値
Source：5.3.5.1-2 表 14.1.1(2)、表 14.1.3、表 14.1.4(2)、総括報告書正誤表（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

(3) 有効性の結果

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レベルの増加量の FAS の解析では欠測値を LOCF 法により補完した。

1) 主要評価項目

A) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.7.6.4-4 及び図 2.7.6.4-3 に示す。

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、プラセボ群 15.10%に対し、0.2%群 32.72%、0.3%群 50.57%及び 0.4%群 45.18%であり、いずれの KCB-1D 群でも有意に上回った（P < 0.01）。

**表 2.7.6.4-4 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 61 | 15.10 | 21.90 | -31.19 | 9.54 | 73.78 | - | - |
| 0.2% | 68 | 32.72 | 33.18 | -31.98 | 28.60 | 128.14 | 3.192 | 0.005 |
| 0.3% | 57 | 50.57 | 31.46 | -19.49 | 49.15 | 118.07 | 6.154 | < 0.001 |
| 0.4% | 63 | 45.18 | 36.34 | -13.97 | 43.31 | 162.17 | 5.352 | < 0.001 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.1a

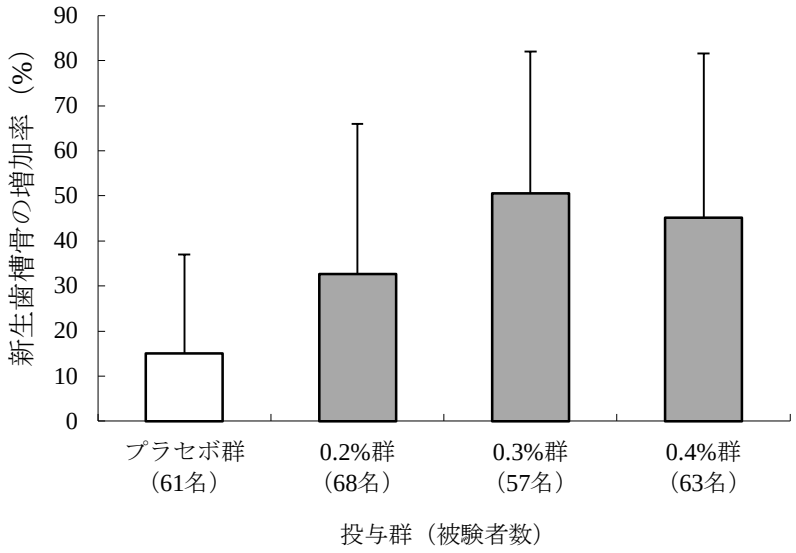



**図 2.7.6.4-3 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF）**

平均値+標準偏差

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.1

B) 用量反応の傾向性の探索

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の用量反応パターンを探索した結果、0.3%から飽和する用量反応パターンが寄与率*98.7%で最も適合した（表 2.7.6.4-5）。

*寄与率：用量反応パターンに応じた対比を設定し、一元配置分散分析の因子である投与群の群間平方和に対する各対比での平方和の比率を示した。

**表 2.7.6.4-5 用量反応の傾向性の探索（FAS、LOCF）**

| | 自由度 | 平方和 | F 値 | P 値 | 寄与率 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | 3 | 44756 | 15.239 | < 0.001 | 100.0 |
| 反応パターン | | | | | |
| 直線的に増加 | 1 | 36214 | 36.991 | < 0.001 | 80.9 |
| 0.2%から飽和 | 1 | 35344 | 36.102 | < 0.001 | 79.0 |
| 0.3%から飽和 | 1 | 44194 | 45.141 | < 0.001 | 98.7 |
| 0.3%から立上る | 1 | 25490 | 26.036 | < 0.001 | 57.0 |
| 0.4%から立上る | 1 | 7209 | 7.363 | 0.007 | 16.1 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.1b

C) 共変量による調整

a) 主要評価項目に影響する項目

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を目的変数とし、人口統計学的及び他の基準値の特性項目を説明変数として重回帰分析による変数増減法（stepwise）により、主要評価項目への影響が想定される因子［登録前の X 線写真上の骨欠損深さ、手術時の骨欠損深さ、被験歯の区分（歯種）、喫煙習慣の有無、投与前プロービングデプス、投与前臨床的アタッチメントレベル、BMI、歯の動揺度及び手術歯数］を選択した（5.3.5.1-2 表 11.4.2.1a）。

影響因子と考えられる項目について 1 項目ごとに検討するために、共分散分析又は二元配置分散分析を行い、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率について影響因子により調整した推定値を算出した。その結果、調整前の値と調整後の値に大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-2 表 11.4.2.1b）。

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性項目

人口統計学的及び他の基準値の特性で、有意水準 15%で不均衡が認められた項目（身長、体重、歯髄の有無及び歯の動揺度）について、共分散分析又は二元配置分散分析を実施し、投与 36 週後の歯槽骨の増加率について調整した推定値を算出した。その結果、調整前の値と調整後の値で大きな違いはみられなかった（5.3.5.1-2 表 11.4.2.1c）。

D) 部分集団の検討

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率について、人口統計学的及び他の基準値の特性項目で層別し、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の基本統計量を算出した。その結果、性別、喫煙の習慣の有無、被験歯の区分［歯種（前歯、小臼歯、大臼歯）］及び手術時の骨欠損形態/骨壁数分類の区分（2 壁性、3 壁性、2・3 壁性）では、解析被験者数が少ない分類もあるものの、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、いずれも KCB-1D 群でプラセボ群を上回っていた（表 2.7.6.4-6）。

## 表 2.7.6.4-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（1/3）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 年齢区分 | 20 歳<= <= 29 歳 | プラセボ | 1 | -14.70 | - | -14.70 | -14.70 | -14.70 |
| | | 0.2% | 3 | 25.68 | 25.05 | -3.19 | 38.61 | 41.63 |
| | | 0.3% | 2 | 21.88 | 58.52 | -19.49 | 21.88 | 63.26 |
| | | 0.4% | 1 | 55.83 | - | 55.83 | 55.83 | 55.83 |
| | 30 歳<= <= 39 歳 | プラセボ | 10 | 8.64 | 17.07 | -31.19 | 9.83 | 31.30 |
| | | 0.2% | 5 | 24.38 | 26.95 | -2.97 | 19.61 | 54.50 |
| | | 0.3% | 6 | 67.59 | 39.29 | -2.60 | 75.43 | 114.52 |
| | | 0.4% | 7 | 25.76 | 23.25 | -2.63 | 25.15 | 62.91 |
| | 40 歳<= <= 49 歳 | プラセボ | 13 | 31.40 | 24.56 | -4.53 | 36.83 | 73.78 |
| | | 0.2% | 18 | 35.18 | 36.42 | -23.92 | 30.21 | 104.68 |
| | | 0.3% | 13 | 53.95 | 21.53 | 19.40 | 54.92 | 94.44 |
| | | 0.4% | 15 | 63.01 | 41.22 | 2.29 | 51.50 | 154.69 |
| | 50 歳<= <= 59 歳 | プラセボ | 20 | 7.30 | 21.15 | -24.57 | 3.18 | 56.60 |
| | | 0.2% | 21 | 30.10 | 31.98 | -31.98 | 28.26 | 93.97 |
| | | 0.3% | 20 | 52.72 | 34.44 | -4.13 | 50.72 | 118.07 |
| | | 0.4% | 22 | 40.09 | 38.46 | -13.97 | 39.61 | 162.17 |
| | 60 歳<= <= 64 歳 | プラセボ | 7 | 16.67 | 16.93 | 0.05 | 9.26 | 42.21 |
| | | 0.2% | 7 | 34.98 | 49.76 | -1.97 | 8.61 | 128.14 |
| | | 0.3% | 7 | 47.87 | 26.06 | 5.81 | 48.60 | 87.86 |
| | | 0.4% | 8 | 35.68 | 29.33 | 2.01 | 28.39 | 83.78 |
| | 65 歳<= | プラセボ | 10 | 17.87 | 17.08 | 4.66 | 15.18 | 64.44 |
| | | 0.2% | 14 | 36.83 | 28.71 | -11.16 | 34.10 | 92.86 |
| | | 0.3% | 9 | 38.08 | 29.66 | 1.51 | 29.81 | 101.26 |
| | | 0.4% | 10 | 49.79 | 31.18 | -6.09 | 57.19 | 95.78 |
| 性別 | 男性 | プラセボ | 26 | 18.83 | 26.56 | -20.30 | 10.97 | 73.78 |
| | | 0.2% | 32 | 34.98 | 33.57 | -23.92 | 28.08 | 104.68 |
| | | 0.3% | 21 | 45.53 | 27.98 | 1.51 | 42.53 | 101.26 |
| | | 0.4% | 32 | 36.55 | 30.87 | -6.09 | 35.44 | 123.52 |
| | 女性 | プラセボ | 35 | 12.34 | 17.58 | -31.19 | 8.79 | 51.00 |
| | | 0.2% | 36 | 30.70 | 33.17 | -31.98 | 29.58 | 128.14 |
| | | 0.3% | 36 | 53.52 | 33.35 | -19.49 | 51.06 | 118.07 |
| | | 0.4% | 31 | 54.09 | 39.79 | -13.97 | 48.20 | 162.17 |
| 喫煙の習慣の有無 | あり | プラセボ | 8 | 7.41 | 16.63 | -14.70 | 3.02 | 31.30 |
| | | 0.2% | 18 | 24.55 | 31.58 | -23.92 | 25.04 | 104.68 |
| | | 0.3% | 12 | 50.56 | 35.96 | 0.60 | 58.87 | 114.52 |
| | | 0.4% | 18 | 39.14 | 30.51 | -2.79 | 35.44 | 83.78 |
| | なし | プラセボ | 53 | 16.27 | 22.48 | -31.19 | 11.34 | 73.78 |
| | | 0.2% | 50 | 35.66 | 33.56 | -31.98 | 30.41 | 128.14 |
| | | 0.3% | 45 | 50.58 | 30.61 | -19.49 | 49.15 | 118.07 |
| | | 0.4% | 45 | 47.60 | 38.48 | -13.97 | 44.85 | 162.17 |

Source：5.3.5.1-2 表 14.2.4(1)、表 14.2.4(2)

表 2.7.6.4-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（2/3）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 合併症の有無 | なし | プラセボ | 44 | 14.05 | 21.80 | -31.19 | 10.30 | 73.78 |
| | | 0.2% | 42 | 30.70 | 32.18 | -31.98 | 28.80 | 104.68 |
| | | 0.3% | 39 | 52.90 | 33.41 | -19.49 | 52.44 | 118.07 |
| | | 0.4% | 35 | 44.44 | 33.23 | -13.97 | 43.31 | 123.52 |
| | あり | プラセボ | 17 | 17.84 | 22.57 | -7.84 | 9.54 | 64.44 |
| | | 0.2% | 26 | 35.97 | 35.14 | -11.16 | 28.60 | 128.14 |
| | | 0.3% | 18 | 45.53 | 26.95 | -4.13 | 43.69 | 92.69 |
| | | 0.4% | 28 | 46.11 | 40.50 | -6.09 | 41.52 | 162.17 |
| 歯髄の有無 | なし | プラセボ | 13 | 11.42 | 18.46 | -20.30 | 8.43 | 51.00 |
| | | 0.2% | 19 | 37.19 | 38.18 | -23.92 | 37.21 | 104.68 |
| | | 0.3% | 11 | 59.03 | 43.38 | -19.49 | 70.29 | 118.07 |
| | | 0.4% | 23 | 42.46 | 41.24 | -13.97 | 46.00 | 162.17 |
| | あり | プラセボ | 48 | 16.10 | 22.81 | -31.19 | 11.88 | 73.78 |
| | | 0.2% | 49 | 30.98 | 31.29 | -31.98 | 28.26 | 128.14 |
| | | 0.3% | 45 | 49.16 | 28.16 | -4.13 | 48.60 | 114.52 |
| | | 0.4% | 40 | 46.75 | 33.67 | -6.09 | 42.72 | 154.69 |
| | 不明 | 0.3% | 1 | 21.35 | - | 21.35 | 21.35 | 21.35 |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | プラセボ | 16 | 18.49 | 23.78 | -13.27 | 8.76 | 73.78 |
| | | 0.2% | 19 | 22.10 | 29.76 | -31.98 | 19.61 | 74.91 |
| | | 0.3% | 16 | 56.30 | 32.53 | 0.60 | 52.61 | 118.07 |
| | | 0.4% | 15 | 39.65 | 28.21 | -6.09 | 46.00 | 78.11 |
| | 小臼歯 | プラセボ | 22 | 13.86 | 23.29 | -31.19 | 10.83 | 60.00 |
| | | 0.2% | 26 | 45.19 | 31.40 | -6.02 | 36.67 | 128.14 |
| | | 0.3% | 21 | 46.73 | 29.56 | -4.13 | 44.74 | 101.26 |
| | | 0.4% | 25 | 50.11 | 36.60 | -2.79 | 44.85 | 154.69 |
| | 大臼歯 | プラセボ | 23 | 13.94 | 19.83 | -20.30 | 13.20 | 64.44 |
| | | 0.2% | 23 | 27.38 | 34.59 | -23.92 | 8.61 | 104.68 |
| | | 0.3% | 20 | 50.03 | 33.44 | -19.49 | 49.41 | 101.47 |
| | | 0.4% | 23 | 43.44 | 41.27 | -13.97 | 38.19 | 162.17 |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | プラセボ | 32 | 12.30 | 18.31 | -24.57 | 9.17 | 56.60 |
| | | 0.2% | 34 | 37.36 | 36.45 | -31.98 | 30.41 | 128.14 |
| | | 0.3% | 39 | 48.49 | 33.86 | -19.49 | 43.74 | 118.07 |
| | | 0.4% | 35 | 39.91 | 32.13 | -13.97 | 43.31 | 123.52 |
| | 3 壁性 | プラセボ | 23 | 21.25 | 27.10 | -31.19 | 13.73 | 73.78 |
| | | 0.2% | 30 | 26.40 | 29.46 | -23.92 | 25.93 | 93.97 |
| | | 0.3% | 16 | 57.72 | 25.70 | 0.60 | 58.44 | 94.44 |
| | | 0.4% | 23 | 51.64 | 43.72 | -6.09 | 48.70 | 162.17 |
| | 2・3 壁性 | プラセボ | 6 | 6.55 | 11.52 | -7.84 | 5.32 | 23.81 |
| | | 0.2% | 4 | 40.59 | 29.34 | 4.02 | 44.46 | 69.41 |
| | | 0.3% | 2 | 34.00 | 20.64 | 19.40 | 34.00 | 48.60 |
| | | 0.4% | 5 | 52.40 | 25.17 | 37.29 | 41.30 | 96.72 |

Source：5.3.5.1-2 表 14.2.4(1)、表 14.2.4(2)

表 2.7.6.4-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（3/3）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 手術時の骨欠損深さの区分 | 2 mm | プラセボ | 1 | 4.91 | - | 4.91 | 4.91 | 4.91 |
| | | 0.2% | 2 | 48.95 | 25.98 | 30.58 | 48.95 | 67.33 |
| | | 0.3% | 1 | 69.14 | - | 69.14 | 69.14 | 69.14 |
| | | 0.4% | 2 | 75.80 | 28.25 | 55.83 | 75.80 | 95.78 |
| | 3 mm | プラセボ | 11 | 20.45 | 17.36 | 2.28 | 14.20 | 56.60 |
| | | 0.2% | 15 | 28.67 | 33.76 | -2.97 | 27.90 | 128.14 |
| | | 0.3% | 12 | 43.05 | 26.75 | -4.13 | 39.76 | 83.34 |
| | | 0.4% | 16 | 45.77 | 34.68 | -3.11 | 57.18 | 100.12 |
| | 4 mm | プラセボ | 13 | 13.89 | 24.63 | -24.57 | 9.54 | 63.89 |
| | | 0.2% | 18 | 23.90 | 31.75 | -31.98 | 19.28 | 82.09 |
| | | 0.3% | 18 | 58.87 | 36.21 | -19.49 | 68.82 | 118.07 |
| | | 0.4% | 10 | 52.51 | 48.70 | -2.63 | 45.55 | 162.17 |
| | 5 mm | プラセボ | 18 | 14.24 | 25.40 | -31.19 | 8.55 | 73.78 |
| | | 0.2% | 12 | 32.06 | 27.56 | -6.02 | 24.49 | 87.27 |
| | | 0.3% | 11 | 41.64 | 29.96 | 0.60 | 44.74 | 92.69 |
| | | 0.4% | 15 | 41.20 | 41.97 | -6.09 | 26.93 | 154.69 |
| | 6 mm | プラセボ | 5 | 17.15 | 13.76 | 2.44 | 16.64 | 31.30 |
| | | 0.2% | 12 | 32.76 | 35.61 | -23.92 | 31.55 | 78.37 |
| | | 0.3% | 10 | 47.94 | 32.50 | 5.81 | 39.39 | 101.26 |
| | | 0.4% | 9 | 45.16 | 35.15 | -13.97 | 44.65 | 123.52 |
| | 7 mm | プラセボ | 8 | 7.55 | 25.66 | -20.30 | 2.77 | 64.44 |
| | | 0.2% | 4 | 51.46 | 44.12 | 4.02 | 48.57 | 104.68 |
| | | 0.3% | 3 | 62.18 | 38.56 | 24.39 | 60.67 | 101.47 |
| | | 0.4% | 8 | 31.84 | 19.25 | 2.23 | 28.45 | 62.91 |
| | 8 mm | プラセボ | 2 | 25.28 | 16.34 | 13.73 | 25.28 | 36.83 |
| | | 0.2% | 2 | 43.67 | 9.13 | 37.21 | 43.67 | 50.12 |
| | | 0.3% | 2 | 56.69 | 11.44 | 48.60 | 56.69 | 64.78 |
| | 9 mm | プラセボ | 3 | 19.29 | 18.50 | 7.98 | 9.26 | 40.65 |
| | | 0.2% | 2 | 93.41 | 0.79 | 92.86 | 93.41 | 93.97 |
| | | 0.4% | 3 | 52.83 | 12.24 | 41.30 | 51.50 | 65.67 |
| | 10 mm | 0.2% | 1 | 8.61 | - | 8.61 | 8.61 | 8.61 |

Source：5.3.5.1-2 表 14.2.4(1)、表 14.2.4(2)

2) 副次評価項目

A) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量

投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量を表 2.7.6.4-7 及び図 2.7.6.4-4 に示す。

投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量は、プラセボ群 1.79 mm に対し、0.2%群 2.12 mm、0.3%群 2.32 mm 及び 0.4%群 2.24 mm であり、有意差はみられないものの、いずれの KCB-1D 群の平均値もプラセボ群の平均値を上回った。

**表 2.7.6.4-7 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 61 | 1.79 | 1.51 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | - | - |
| 0.2% | 68 | 2.12 | 1.72 | -1.0 | 2.00 | 6.0 | 1.100 | 0.553 |
| 0.3% | 57 | 2.32 | 1.68 | -1.0 | 2.00 | 7.0 | 1.690 | 0.221 |
| 0.4% | 63 | 2.24 | 1.87 | -3.0 | 2.00 | 6.0 | 1.470 | 0.320 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.2

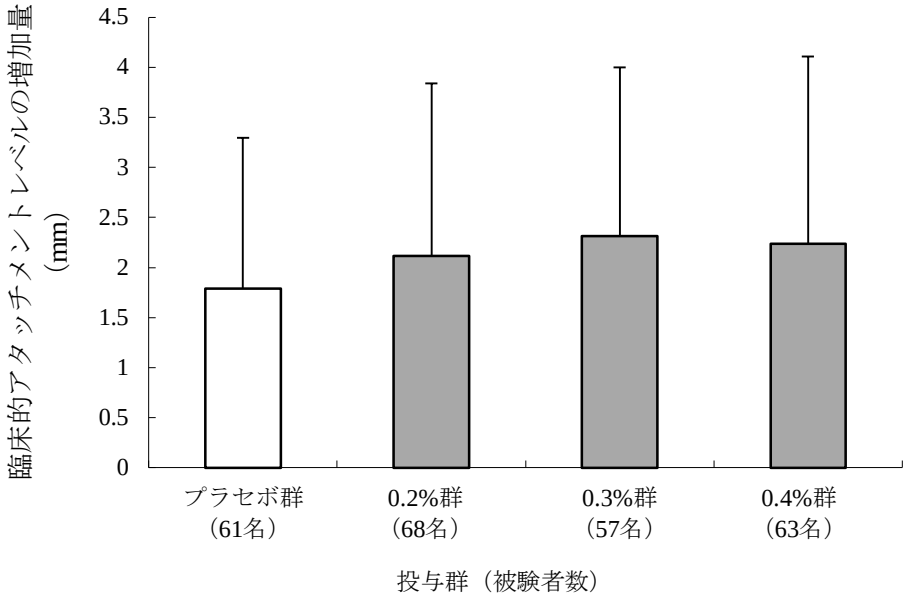



**図 2.7.6.4-4 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（FAS、LOCF）**

平均値+標準偏差

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.2

B) 新生歯槽骨の増加率の経時変化

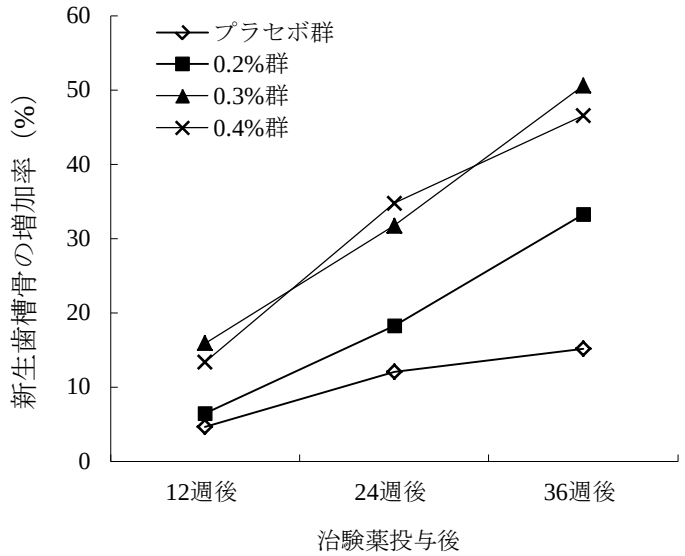
新生歯槽骨の増加率について時点ごとの基本統計量を表 2.7.6.4-8 に示す。また、新生歯槽骨の増加率の経時的推移を図 2.7.6.4-5 に示す。

0.3%群及び 0.4%群の新生歯槽骨の増加率は投与 12、24 週後でもプラセボ群に対し有意に上回った。また、KCB-1D 群の新生歯槽骨の増加率はプラセボ群に対する群間差が経時的に大きくなり交互作用が認められた（投与群×観察時点: P < 0.001）。

**表 2.7.6.4-8 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS）**

| 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| 12 週後 | プラセボ | 59 | 4.65 | 13.93 | -18.38 | 5.28 | 53.74 | - | - |
| | 0.2% | 67 | 6.44 | 17.08 | -41.27 | 5.94 | 55.90 | 0.500 | 0.925 |
| | 0.3% | 57 | 15.89 | 23.96 | -25.25 | 14.05 | 69.78 | 2.990 | 0.009 |
| | 0.4% | 63 | 13.34 | 24.18 | -29.48 | 9.76 | 95.04 | 2.370 | 0.049 |
| 24 週後 | プラセボ | 59 | 12.06 | 19.65 | -36.33 | 9.68 | 67.18 | - | - |
| | 0.2% | 66 | 18.25 | 23.43 | -30.84 | 17.28 | 71.75 | 1.350 | 0.391 |
| | 0.3% | 57 | 31.73 | 24.30 | -16.09 | 32.98 | 78.40 | 4.140 | < 0.001 |
| | 0.4% | 61 | 34.74 | 33.04 | -10.57 | 26.64 | 147.35 | 4.850 | < 0.001 |
| 36 週後 | プラセボ | 61 | 15.11 | 21.90 | -31.19 | 9.54 | 73.78 | - | - |
| | 0.2% | 67 | 33.24 | 33.15 | -31.98 | 28.72 | 128.14 | 3.290 | 0.003 |
| | 0.3% | 57 | 50.58 | 31.46 | -19.49 | 49.15 | 118.07 | 6.180 | < 0.001 |
| | 0.4% | 61 | 46.56 | 36.09 | -13.97 | 44.65 | 162.17 | 5.580 | < 0.001 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.3




経時測定型分散分析

| 因子 | F 値 | P 値 |
|---|---|---|
| 投与群 | 14.11 | < 0.001 |
| 観察時点 | 141.85 | < 0.001 |
| 投与群×観察時点 | 6.50 | < 0.001 |

**図 2.7.6.4-5 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS）**

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.3

C) 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化

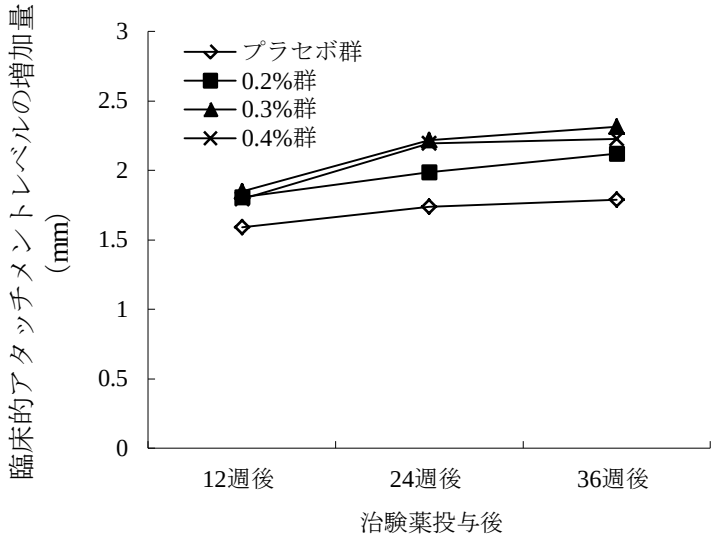
臨床的アタッチメントレベルの増加量について時点ごとの基本統計量を表 2.7.6.4-9 に示す。また、臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時的推移を図 2.7.6.4-6 に示す。

各 KCB-1D 群の平均値はプラセボ群の平均値をどの時点でも上回っていたが、有意差はみられなかった。

**表 2.7.6.4-9 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS）**

| 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| 12 週後 | プラセボ | 61 | 1.59 | 1.52 | -3.0 | 2.00 | 5.0 | - | - |
| | 0.2% | 67 | 1.81 | 1.51 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | 0.800 | 0.758 |
| | 0.3% | 57 | 1.85 | 1.26 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | 0.930 | 0.670 |
| | 0.4% | 63 | 1.79 | 1.72 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | 0.750 | 0.795 |
| 24 週後 | プラセボ | 61 | 1.74 | 1.67 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | - | - |
| | 0.2% | 67 | 1.99 | 1.60 | -3.0 | 2.00 | 6.0 | 0.820 | 0.751 |
| | 0.3% | 57 | 2.22 | 1.69 | -2.0 | 2.00 | 7.0 | 1.530 | 0.294 |
| | 0.4% | 62 | 2.19 | 1.88 | -3.0 | 2.00 | 6.0 | 1.480 | 0.320 |
| 36 週後 | プラセボ | 61 | 1.79 | 1.51 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | - | - |
| | 0.2% | 67 | 2.12 | 1.74 | -1.0 | 2.00 | 6.0 | 1.100 | 0.555 |
| | 0.3% | 57 | 2.32 | 1.68 | -1.0 | 2.00 | 7.0 | 1.680 | 0.224 |
| | 0.4% | 62 | 2.23 | 1.89 | -3.0 | 2.00 | 6.0 | 1.420 | 0.349 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.4




経時測定型分散分析

| 因子 | F 値 | P 値 |
|---|---|---|
| 投与群 | 0.89 | 0.448 |
| 観察時点 | 22.66 | < 0.001 |
| 投与群×観察時点 | 0.84 | 0.538 |

**図 2.7.6.4-6 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（FAS）**

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.4

D) 歯周組織検査値（プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）の経時変化

a) プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅

プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化を表 2.7.6.4-10 に示す。

辺縁歯肉の退縮量の変化量は、フラップ手術による退縮がいずれの投与群でも認められたが、その分布から KCB-1D 群では退縮を抑えることが推察された（投与 12 週後 P = 0.044）。その他の項目（プロービングデプス、角化歯肉幅）はいずれの群でも手術後に悪化方向に変化する被験者より改善方向に変化する被験者の方が多かったが、投与群間に有意差はみられなかった。

**表 2.7.6.4-10 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化（FAS）（1/2）**

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 測定値（mm） | | | | | 投与前-投与後の変化 | | | | | | | Kruskal-Wallis の検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ～4 | 3 | 2 | 1 | 0 | ～-3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3～ | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| プロービングデプス（mm） | 投与前 | プラセボ | 57 | 3 | 0 | 1 | 0 | | | | | | | | - | - |
| | | 0.2% | 63 | 4 | 1 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 52 | 5 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | |
| | | 0.4% | 60 | 3 | 0 | 0 | 0 | 悪化← | | | | | →改善 | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 20 | 23 | 17 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 7 | 21 | 30 | 1.536 | 0.674 |
| | | 0.2% | 25 | 25 | 15 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 12 | 20 | 29 | | |
| | | 0.3% | 13 | 27 | 14 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 8 | 18 | 28 | | |
| | | 0.4% | 29 | 18 | 14 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 5 | 6 | 19 | 29 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 18 | 23 | 20 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 8 | 16 | 34 | 1.102 | 0.777 |
| | | 0.2% | 21 | 25 | 17 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 10 | 18 | 34 | | |
| | | 0.3% | 12 | 22 | 17 | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 8 | 13 | 33 | | |
| | | 0.4% | 20 | 21 | 17 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 7 | 18 | 31 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 18 | 20 | 20 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 8 | 12 | 38 | 1.358 | 0.715 |
| | | 0.2% | 21 | 22 | 17 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 10 | 18 | 35 | | |
| | | 0.3% | 9 | 24 | 18 | 6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 7 | 18 | 30 | | |
| | | 0.4% | 16 | 24 | 16 | 6 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 5 | 19 | 32 | | |
| 辺縁歯肉の退縮量の変化量（mm） | 12 週後 | プラセボ | | | | | | 8 | 11 | 20 | 17 | 5 | 0 | 0 | 8.081 | 0.044 |
| | | 0.2% | | | | | | 3 | 5 | 23 | 30 | 5 | 1 | 0 | | |
| | | 0.3% | | | | | | 3 | 9 | 15 | 27 | 1 | 2 | 0 | | |
| | | 0.4% | | | | | | 4 | 8 | 14 | 28 | 8 | 1 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | | | | | | 7 | 13 | 14 | 20 | 5 | 2 | 0 | 4.904 | 0.179 |
| | | 0.2% | | | | | | 3 | 4 | 23 | 35 | 3 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | | | | | | 2 | 11 | 14 | 23 | 5 | 1 | 1 | | |
| | | 0.4% | | | | | | 1 | 11 | 13 | 28 | 6 | 2 | 2 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | | | | | | 5 | 16 | 17 | 17 | 3 | 2 | 1 | 7.428 | 0.060 |
| | | 0.2% | | | | | | 2 | 7 | 19 | 35 | 4 | 0 | 1 | | |
| | | 0.3% | | | | | | 3 | 8 | 13 | 27 | 5 | 0 | 1 | | |
| | | 0.4% | | | | | | 2 | 9 | 18 | 25 | 6 | 3 | 0 | | |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.5a、表 11.4.1.5f、表 11.4.1.5g

表 2.7.6.4-10 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化（FAS）（2/2）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 測定値（mm） | | | | | 投与前-投与後の変化 | | | | | | | Kruskal-Wallis の検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ～4 | 3 | 2 | 1 | 0 | ～-3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3～ | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| 角化歯肉幅（mm） | 投与前 | プラセボ | 47 | 9 | 5 | 0 | 0 | 悪化← | | | | | | →改善 | - | - |
| | | 0.2% | 43 | 18 | 4 | 3 | 0 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 39 | 12 | 4 | 2 | 0 | | | | | | | | | |
| | | 0.4% | 49 | 6 | 7 | 1 | 0 | | | | | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 40 | 15 | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8 | 32 | 13 | 6 | 1 | 2.286 | 0.515 |
| | | 0.2% | 40 | 16 | 5 | 6 | 0 | 0 | 0 | 8 | 43 | 10 | 5 | 1 | | |
| | | 0.3% | 36 | 16 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 | 34 | 10 | 3 | 0 | | |
| | | 0.4% | 46 | 8 | 7 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 42 | 13 | 4 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 38 | 16 | 6 | 1 | 0 | 1 | 1 | 8 | 30 | 15 | 3 | 3 | 0.757 | 0.860 |
| | | 0.2% | 39 | 16 | 6 | 6 | 0 | 0 | 2 | 6 | 42 | 10 | 6 | 1 | | |
| | | 0.3% | 36 | 15 | 4 | 0 | 2 | 2 | 3 | 6 | 30 | 11 | 4 | 1 | | |
| | | 0.4% | 48 | 6 | 6 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 45 | 7 | 6 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 36 | 18 | 6 | 1 | 0 | 1 | 2 | 7 | 29 | 15 | 2 | 5 | 0.663 | 0.882 |
| | | 0.2% | 39 | 16 | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 7 | 43 | 10 | 5 | 2 | | |
| | | 0.3% | 37 | 13 | 5 | 0 | 2 | 2 | 3 | 6 | 29 | 10 | 6 | 1 | | |
| | | 0.4% | 49 | 6 | 5 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 42 | 9 | 5 | 1 | | |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.5a、表 11.4.1.5f、表 11.4.1.5g

b) 歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数

歯肉出血指数の経時変化を表 2.7.6.4-11 に、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数の経時変化を表 2.7.6.4-12 に示す。

プラーク指数はいずれの群でも手術前後で変化はなかった。その他の項目（歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度）はいずれの群でも手術後に改善方向に変化する被験者の方が多かったが、投与群間に有意差はみられなかった。

表 2.7.6.4-11 歯肉出血指数の経時変化（FAS）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 出血指数 | | 出血指数の変化 | | | | $\chi^2$ 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | あり | なし | あり→なし | あり→あり | なし→なし | なし→あり | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| 歯肉出血指数 | 投与前 | プラセボ | 45 | 16 | | | | | - | - |
| | | 0.2% | 45 | 23 | | | | | | |
| | | 0.3% | 43 | 14 | | | | | | |
| | | 0.4% | 41 | 22 | | | | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 15 | 46 | 34 | 11 | 12 | 4 | 16.144 | 0.064 |
| | | 0.2% | 20 | 47 | 28 | 17 | 19 | 3 | | |
| | | 0.3% | 17 | 40 | 26 | 17 | 14 | 0 | | |
| | | 0.4% | 20 | 43 | 21 | 20 | 22 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 19 | 42 | 30 | 15 | 12 | 4 | 12.983 | 0.163 |
| | | 0.2% | 19 | 48 | 30 | 14 | 18 | 5 | | |
| | | 0.3% | 11 | 46 | 33 | 10 | 13 | 1 | | |
| | | 0.4% | 16 | 46 | 24 | 16 | 22 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 14 | 47 | 34 | 11 | 13 | 3 | 8.276 | 0.507 |
| | | 0.2% | 16 | 51 | 29 | 15 | 22 | 1 | | |
| | | 0.3% | 10 | 47 | 35 | 8 | 12 | 2 | | |
| | | 0.4% | 10 | 52 | 32 | 8 | 20 | 2 | | |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.5b

## 表 2.7.6.4-12 歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数の経時変化（FAS）

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 指数あるいは動揺度 | | | | 投与前-投与後の変化 | | | | | | | Kruskal-Wallis の検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 | 2 | 1 | 0 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | $\chi^2$ 値 | P 値 |
| 歯肉炎指数 | 投与前 | プラセボ | 1 | 23 | 21 | 16 | | | | | | | | - | - |
| | | 0.2% | 0 | 25 | 16 | 27 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 22 | 16 | 19 | | | | | | | | | |
| | | 0.4% | 0 | 20 | 26 | 17 | 悪化← | | | | | →改善 | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 3 | 15 | 43 | 0 | 2 | 1 | 21 | 20 | 17 | 0 | 5.295 | 0.151 |
| | | 0.2% | 0 | 10 | 11 | 46 | 0 | 0 | 3 | 37 | 16 | 11 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 6 | 13 | 38 | 0 | 0 | 0 | 32 | 15 | 10 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 8 | 13 | 42 | 0 | 0 | 3 | 29 | 22 | 9 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 0 | 9 | 7 | 45 | 0 | 2 | 0 | 25 | 20 | 13 | 1 | 3.117 | 0.374 |
| | | 0.2% | 0 | 10 | 9 | 48 | 0 | 1 | 1 | 38 | 16 | 11 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 5 | 10 | 42 | 0 | 0 | 1 | 28 | 15 | 13 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 6 | 9 | 47 | 0 | 0 | 2 | 25 | 24 | 11 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 0 | 6 | 10 | 45 | 0 | 2 | 0 | 25 | 17 | 16 | 1 | 2.200 | 0.532 |
| | | 0.2% | 0 | 5 | 10 | 52 | 0 | 0 | 0 | 37 | 16 | 14 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 4 | 12 | 41 | 0 | 0 | 2 | 27 | 14 | 14 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 4 | 8 | 50 | 0 | 1 | 2 | 19 | 27 | 13 | 0 | | |
| 歯の動揺度 | 投与前 | プラセボ | 0 | 2 | 23 | 36 | | | | | | | | - | - |
| | | 0.2% | 0 | 4 | 14 | 50 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 7 | 15 | 35 | | | | | | | | | |
| | | 0.4% | 0 | 4 | 25 | 34 | 悪化← | | | | | →改善 | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 1 | 17 | 43 | 0 | 0 | 4 | 47 | 8 | 2 | 0 | 1.260 | 0.739 |
| | | 0.2% | 0 | 1 | 16 | 50 | 0 | 0 | 2 | 60 | 5 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 17 | 38 | 0 | 0 | 5 | 40 | 11 | 1 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 3 | 20 | 40 | 0 | 0 | 4 | 49 | 9 | 1 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 0 | 0 | 16 | 45 | 0 | 0 | 3 | 46 | 10 | 2 | 0 | 2.012 | 0.570 |
| | | 0.2% | 0 | 1 | 12 | 54 | 0 | 0 | 0 | 60 | 6 | 1 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 14 | 42 | 0 | 0 | 2 | 42 | 11 | 2 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 2 | 21 | 39 | 0 | 0 | 2 | 51 | 9 | 0 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 0 | 0 | 16 | 45 | 0 | 0 | 3 | 46 | 10 | 2 | 0 | 3.180 | 0.365 |
| | | 0.2% | 0 | 1 | 14 | 52 | 0 | 0 | 1 | 59 | 7 | 0 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 12 | 44 | 0 | 1 | 2 | 39 | 11 | 4 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 3 | 18 | 41 | 0 | 0 | 2 | 50 | 10 | 0 | 0 | | |
| プラーク指数 | 投与前 | プラセボ | 0 | 1 | 18 | 42 | | | | | | | | - | - |
| | | 0.2% | 0 | 1 | 19 | 48 | | | | | | | | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 19 | 37 | | | | | | | | | |
| | | 0.4% | 0 | 1 | 18 | 44 | 悪化← | | | | | →改善 | | | |
| | 12 週後 | プラセボ | 0 | 1 | 17 | 43 | 0 | 0 | 8 | 44 | 9 | 0 | 0 | 1.571 | 0.666 |
| | | 0.2% | 0 | 3 | 16 | 48 | 0 | 1 | 8 | 50 | 7 | 1 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 1 | 15 | 41 | 0 | 1 | 2 | 46 | 8 | 0 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 3 | 16 | 44 | 0 | 1 | 8 | 46 | 8 | 0 | 0 | | |
| | 24 週後 | プラセボ | 0 | 2 | 14 | 45 | 0 | 0 | 7 | 45 | 9 | 0 | 0 | 0.247 | 0.970 |
| | | 0.2% | 0 | 3 | 14 | 50 | 0 | 1 | 9 | 47 | 9 | 1 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 3 | 15 | 39 | 0 | 2 | 4 | 43 | 8 | 0 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 3 | 12 | 47 | 0 | 1 | 8 | 41 | 12 | 0 | 0 | | |
| | 36 週後 | プラセボ | 0 | 2 | 16 | 43 | 0 | 0 | 7 | 47 | 7 | 0 | 0 | 0.150 | 0.985 |
| | | 0.2% | 0 | 3 | 13 | 51 | 0 | 1 | 10 | 44 | 11 | 1 | 0 | | |
| | | 0.3% | 0 | 2 | 18 | 37 | 0 | 1 | 6 | 43 | 7 | 0 | 0 | | |
| | | 0.4% | 0 | 3 | 13 | 46 | 0 | 1 | 8 | 42 | 11 | 0 | 0 | | |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.5c、表 11.4.1.5d、表 11.4.1.5e

3) 事後調査

投与 72 週後の事後調査時に安全性を確認する目的で実施した X 線写真撮影及び臨床的アタッチメントレベルの測定結果から、投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントレベルの増加量を算出した。これらのデータは盲検解除後に得られたものであり、また、治験実施計画書に記載のない検討項目であることから参考値として解析を行った。

A) 投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率

FAS に採用された被験者のうち、事後調査で新生歯槽骨の増加率が評価可能であった 223 名（プラセボ群 56 名、0.2%群 61 名、0.3%群 54 名、0.4%群 52 名）について、投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.7.6.4-13 及び図 2.7.6.4-7 に示す。

いずれの投与群でも、新生歯槽骨の増加率は投与 36 週後と投与 72 週後で大きく変わらなかった。

**表 2.7.6.4-13 投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率（事後調査で評価可能であった被験者）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 56 | 15.86 | 22.14 | -24.57 | 10.87 | 70.29 | - | - |
| 0.2% | 61 | 39.11 | 37.31 | -19.43 | 35.37 | 128.14 | 3.742 | < 0.001 |
| 0.3% | 54 | 52.15 | 38.12 | -25.74 | 53.50 | 131.56 | 5.667 | < 0.001 |
| 0.4% | 52 | 48.85 | 34.14 | -21.80 | 46.08 | 146.66 | 5.102 | < 0.001 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.6b

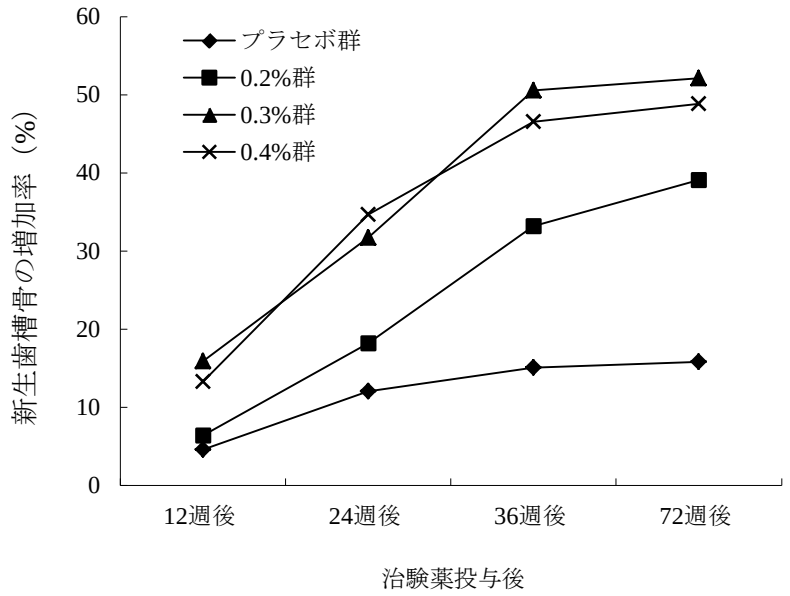



**図 2.7.6.4-7 投与 72 週後までの新生歯槽骨の増加率の経時変化（事後調査で評価可能であった被験者）**

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.6a

B) 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量

FAS に採用された被験者のうち、事後調査で臨床的アタッチメントレベルの増加量が評価可能であった 231 名（プラセボ群 57 名、0.2%群 63 名、0.3%群 55 名、0.4%群 56 名）について、投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量を表 2.7.6.4-14 及び図 2.7.6.4-8 に示す。

いずれの投与群でも、投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量は平均 2 mm 程度認められ、歯肉付着が維持されたものと考えた。

**表 2.7.6.4-14 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量（事後調査で評価可能であった被験者）**

| 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | | Dunnett の多重比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | t 値 | 調整済み P 値 |
| プラセボ | 57 | 2.12 | 1.72 | -2.0 | 2.00 | 6.0 | - | - |
| 0.2% | 63 | 2.48 | 1.79 | -2.0 | 3.00 | 7.0 | 1.080 | 0.572 |
| 0.3% | 55 | 2.35 | 1.78 | -2.0 | 2.00 | 7.0 | 0.660 | 0.850 |
| 0.4% | 56 | 2.46 | 1.91 | -3.0 | 2.25 | 6.0 | 0.980 | 0.636 |

Source：5.3.5.1-2 表 11.4.1.6d

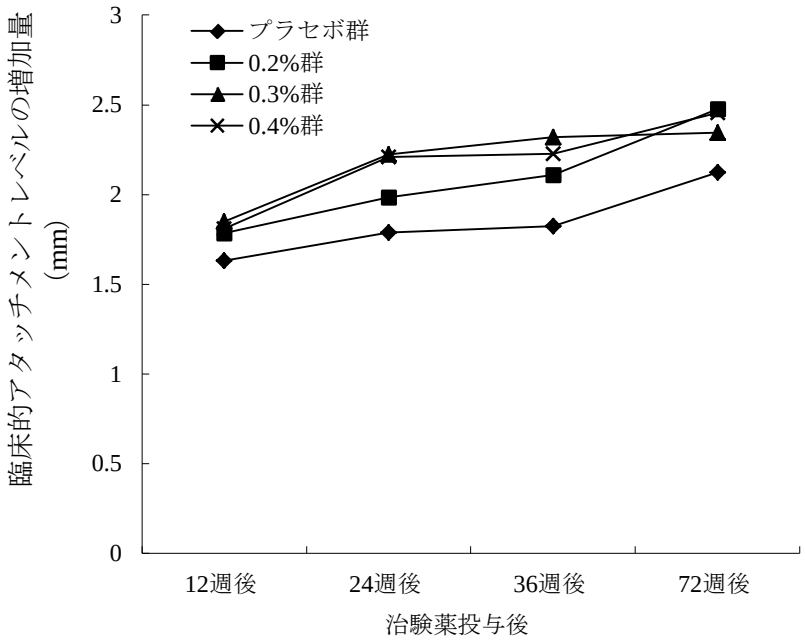



**図 2.7.6.4-8 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化（事後調査で評価可能であった被験者）**

Source：5.3.5.1-2 図 11.4.1.6b

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

A) 有害事象及び副作用の発現割合

有害事象及び副作用の発現の有無を表 2.7.6.4-15 に示す。

有害事象は 253 名中 203 名に認められ、有害事象発現割合はプラセボ群が 82.5%（52/63 名）、0.2%群が 83.8%（57/68 名）、0.3%群が 75.9%（44/58 名）及び 0.4%群が 78.1%（50/64 名）であった。副作用は 45 名に認められ、副作用発現割合はプラセボ群が 15.9%（10/63 名）、0.2%群が 19.1%（13/68 名）、0.3%群が 15.5%（9/58 名）及び 0.4%群が 20.3%（13/64 名）であった。

有害事象又は副作用の発現の有無と投与群（用量）の間に関連性はみられなかった。

**表 2.7.6.4-15 有害事象及び副作用の発現割合（本試験の安全性解析対象集団）**

| 発現の有無 | | 投与群 | | | | Fisher の正確な検定 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ n = 63 | 0.2% n = 68 | 0.3% n = 58 | 0.4% n = 64 | |
| 有害事象 | なし | 11 (17.5) | 11 (16.2) | 14 (24.1) | 14 (21.9) | 0.666 |
| | あり | 52 (82.5) | 57 (83.8) | 44 (75.9) | 50 (78.1) | |
| 副作用 [1)] | なし | 53 (84.1) | 55 (80.9) | 49 (84.5) | 51 (79.7) | 0.880 |
| | あり | 10 (15.9) | 13 (19.1) | 9 (15.5) | 13 (20.3) | |

被験者数、() 内は発現割合（%）を示す
1) 治験薬との関連性が「関連なし」を除く有害事象
Source：5.3.5.1-2 表 12.2.3a

B) 程度別の有害事象

有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.4-16 及び表 2.7.6.4-17 に示す。

程度別の有害事象は、各群とも軽度が最も多く、次いで中等度であった。高度の有害事象は、慢性好酸球性肺炎 1 件（プラセボ群）、肺炎 1 件（0.2%群）、胃癌第 4 期 1 件（0.4%群）に認められた。いずれも重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

KCB-1D 群で認められた口腔内の副作用のうち、中等度とされた事象は適用部位紅斑 1 件（0.3%群）、適用部位腫脹 1 件（0.3%群）であり、いずれも被験部位の事象であり発現部位の洗浄・消毒により回復した。

KCB-1D 群で認められた全身性の副作用のうち、中等度とされた事象は胸部不快感 1 件（0.4%群）であり、適切な処置により回復した。

KCB-1D 群に認められた臨床検査値の異常変動（有害事象）は、中等度 1 件を除きすべて軽度であった。中等度とされた事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0.4%群）であり、追跡調査時に回復が認められた。

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（1/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 不整脈 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 難聴 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| メニエール病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 外耳の炎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 1 | 3 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 眼瞼痙攣 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑変性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 瞼板腺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 13 (20.6) | 0 | 4 | 12 | 12 (17.6) | 0 | 4 | 17 | 13 (22.4) | 0 | 8 | 12 | 18 (28.1) | 0 | 13 | 12 |
| 腹痛 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 上腹部痛 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 齲歯 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉びらん | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉肥厚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 1 | 2 | 2 (3.4) | 0 | 3 | 0 | 2 (3.1) | 0 | 1 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（2/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 13 (20.6) | 0 | 4 | 12 | 12 (17.6) | 0 | 4 | 17 | 13 (22.4) | 0 | 8 | 12 | 18 (28.1) | 0 | 13 | 12 |
| 歯肉退縮 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 5 (7.8) | 0 | 2 | 3 |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 歯周病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.3) | 0 | 4 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 3 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 3 | 3 (5.2) | 0 | 1 | 5 | 2 (3.1) | 0 | 1 | 1 |
| 胃不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 口内炎 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 2 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 歯痛 | 3 (4.8) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 不正咬合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弛緩歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 全身障害および投与局所様態 | 5 (7.9) | 0 | 3 | 4 | 5 (7.4) | 0 | 1 | 4 | 2 (3.4) | 0 | 3 | 0 | 7 (10.9) | 0 | 4 | 3 |
| 適用部位紅斑 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 嚢胞 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 発熱 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 2 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位炎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 適用部位腫脹 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 適用部位擦過傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（3/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (14.3) | 0 | 9 | 4 | 12 (17.6) | 1 | 7 | 6 | 10 (17.2) | 0 | 8 | 5 | 10 (15.6) | 0 | 5 | 5 |
| 膀胱炎 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 6 (9.5) | 0 | 3 | 4 | 4 (5.9) | 0 | 1 | 3 | 6 (10.3) | 0 | 3 | 4 | 5 (7.8) | 0 | 3 | 2 |
| 中耳炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯根膜感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 肺炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯髄炎 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 3 (4.4) | 0 | 3 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 1 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外陰部膿瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性表皮嚢胞 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (1.6) | 0 | 3 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 化膿 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (6.3) | 0 | 1 | 4 | 7 (10.3) | 0 | 3 | 4 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 7 | 7 (10.9) | 0 | 0 | 7 |
| 動物咬傷 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 凍瘡 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上顎炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 処置後局所反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 肋骨骨折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内損傷 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（4/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (6.3) | 0 | 1 | 4 | 7 (10.3) | 0 | 3 | 4 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 7 | 7 (10.9) | 0 | 0 | 7 |
| 擦過傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 医療機器不具合 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 4 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 術後創合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 臨床検査 | 43 (68.3) | 0 | 2 | 72 | 48 (70.6) | 0 | 1 | 87 | 34 (58.6) | 0 | 0 | 62 | 37 (57.8) | 0 | 1 | 62 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.8) | 0 | 0 | 3 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 尿中アルブミン陽性 | 15 (23.8) | 0 | 0 | 15 | 15 (22.1) | 0 | 0 | 15 | 17 (29.3) | 0 | 0 | 17 | 12 (18.8) | 0 | 0 | 12 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| β2 ミクログロブリン増加 | 6 (9.5) | 0 | 0 | 6 | 6 (8.8) | 0 | 0 | 6 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 5 | 7 (10.9) | 0 | 0 | 7 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 13 (20.6) | 0 | 0 | 13 | 12 (17.6) | 0 | 0 | 12 | 7 (12.1) | 0 | 0 | 7 | 11 (17.2) | 0 | 0 | 11 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 0 | 3 | 3 (4.7) | 0 | 0 | 3 |
| 血中コレステロール減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 7 (11.1) | 0 | 0 | 7 | 7 (10.3) | 0 | 0 | 7 | 6 (10.3) | 0 | 0 | 6 | 3 (4.7) | 0 | 1 | 2 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 血中カリウム減少 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| C-反応性蛋白増加 | 5 (7.9) | 0 | 0 | 5 | 8 (11.8) | 0 | 0 | 8 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 2 | 9 (14.1) | 0 | 0 | 9 |
| クレアチンホスホキナーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（5/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 43 (68.3) | 0 | 2 | 72 | 48 (70.6) | 0 | 1 | 87 | 34 (58.6) | 0 | 0 | 62 | 37 (57.8) | 0 | 1 | 62 |
| B 型肝炎陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 骨密度減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好塩基球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 6 (9.5) | 0 | 1 | 5 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.7) | 0 | 0 | 3 |
| 好中球百分率減少 | 4 (6.3) | 0 | 0 | 4 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 好中球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 4 (6.9) | 0 | 0 | 4 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 単球百分率増加 | 3 (4.8) | 0 | 0 | 3 | 8 (11.8) | 0 | 0 | 8 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 5 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 5 (7.4) | 0 | 3 | 2 | 3 (5.2) | 0 | 4 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 2 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瘻孔 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 変形性脊椎炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 弾発指 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（6/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 1 | 1 | 0 |
| 消化管のカルチノイド腫瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 胃癌第 4 期 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 2 | 1 | 4 (6.9) | 0 | 1 | 3 | 3 (4.7) | 0 | 1 | 2 |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 1 | 1 | 2 (3.4) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 神経痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 緊張性頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 0 | 1 | 1 |
| 歯ぎしり | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| うつ病 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (6.3) | 1 | 3 | 6 | 4 (5.9) | 0 | 2 | 3 | 4 (6.9) | 0 | 3 | 2 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 喘息 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 1 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 発声障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉頭疼痛 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 3 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸窮迫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 慢性好酸球性肺炎 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-16 有害事象（本試験の安全性解析対象集団）（7/7）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 52 | | | | 57 | | | | 44 | | | | 50 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 82.5 | | | | 83.8 | | | | 75.9 | | | | 78.1 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 2 | 0 | 4 (6.9) | 0 | 5 | 0 | 4 (6.3) | 0 | 2 | 3 |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 薬疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 膿疱性乾癬 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| ひび・あかぎれ | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 色素沈着障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過剰肉芽組織 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| リンパ浮腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-16

## 表 2.7.6.4-17 副作用（本試験の安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 63 | | | | 68 | | | | 58 | | | | 64 | | | |
| 副作用発現被験者数 | 10 | | | | 13 | | | | 9 | | | | 13 | | | |
| 副作用発現被験者割合 (%) | 15.9 | | | | 19.1 | | | | 15.5 | | | | 20.3 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 難聴 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (1.6) | 0 | 2 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 2 | 0 | 2 (3.1) | 0 | 1 | 1 |
| 適用部位紅斑 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位出血 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 処置後局所反応 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.1) | 0 | 0 | 2 |
| 臨床検査 | 8 (12.7) | 0 | 0 | 11 | 10 (14.7) | 0 | 0 | 16 | 6 (10.3) | 0 | 0 | 7 | 9 (14.1) | 0 | 1 | 12 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 4 (5.9) | 0 | 0 | 4 | 5 (8.6) | 0 | 0 | 5 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| β2 ミクログロブリン増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 4 (6.3) | 0 | 0 | 4 | 3 (4.4) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.3) | 0 | 0 | 4 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| C-反応性蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.9) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (4.7) | 0 | 0 | 3 |
| 白血球数増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 単球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-17

C) 口腔内の有害事象

KCB-1D 群に 3 件以上認められた口腔内の有害事象は、歯の知覚過敏 11 件、歯肉腫脹 9 件、歯肉痛 8 件、医療機器不具合及び歯周炎各 7 件、口内炎、歯髄炎及び処置後局所反応各 5 件、適用部位腫脹、副鼻腔炎、歯肉炎及び口唇炎各 3 件であった。

KCB-1D 群及びプラセボ群で 3 件以上認められた口腔内の副作用は処置後局所反応 5 件（すべて KCB-1D 群）、適用部位紅斑 3 件（プラセボ群 1 件、KCB-1D 群 2 件）であり、いずれも無処置若しくは発現部位の消毒により回復した。

D) 全身の有害事象

KCB-1D 群に 3 件以上認められた全身性の有害事象は、鼻咽頭炎 16 件、頭痛 5 件、関節痛、咳嗽、蕁麻疹各 3 件であった。

KCB-1D 群のみに認められた全身性の副作用は頭痛 2 件及び胸部不快感 1 件であった。頭痛はいずれも術後に発現しすぐに回復したものであり、胸部不快感は肺気腫の既往によると考えられた。

E) 臨床検査値の異常変動

プラセボ群と比較し KCB-1D 群で多く発現した臨床検査値の異常変動（有害事象）は単球百分率増加、リンパ球百分率減少、血中ビリルビン増加、好中球百分率増加、C-反応性蛋白増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチニン増加、クレアチンホスホキナーゼ減少及び尿中蛋白陽性であり、処置を必要とするものはなかった。

臨床検査値の異常変動で認められた主な副作用は尿中アルブミン陽性 12 件(プラセボ群 2 件、KCB-1D 群 10 件)、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 11 件（プラセボ群 4 件、KCB-1D 群 7 件)、β2 ミクログロブリン増加 6 件（プラセボ群 1 件、KCB-1D 群 5 件）であった。

F) 事後調査時の有害事象（口腔内のみ調査）

治験薬を直接曝露される被験部位を中心に、観察期間（投与 36 週後まで）終了から事後調査（投与 72 週後）までに新たに発現した口腔内の有害事象を表 2.7.6.4-18 に示す。

事後調査時に収集した口腔内の有害事象は、プラセボ群 17.7%（11/62 名）16 件、0.2%群 12.1%（8/66 名）8 件、0.3%群 17.5%（10/57 名）12 件、0.4%群 29.5%（18/61 名）30 件であり、すべての有害事象に重篤なものはなく、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬との関連性が否定された。0.4%群での有害事象発現割合が他の群に比べて高かったが、ほとんどの事象は軽度であり、高度なものはなかった。

複数被験者にみられた事象のうち、プラセボ群と比較して KCB-1D 群のいずれかで発現割合が高い事象は、齲歯、歯肉出血、歯肉炎、歯髄炎、歯の知覚過敏、口内炎、歯痛、適用部位出血であったが、これらの事象の発現に用量相関性はみられなかった。

投与 36 週後までに未回復であった歯周炎（0.4%群 2 名 2 件)、口腔内損傷（プラセボ群 1 名 1 件）は事後調査で回復が、硝子体浮遊物（0.2%群 1 名 1 件）は事後調査で軽快が確認された。なお、これらは本試験の有害事象として集計しているため、事後調査の有害事象には集計しなかった。

また、口腔内の悪性腫瘍の発現や歯肉又は骨の異常増生はみられなかった。

表 2.7.6.4-18 事後調査時（投与 36 週後～72 週後）に新たに発現した口腔内の有害事象（事後調査の安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.2% | | | | 0.3% | | | | 0.4% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 62 | | | | 66 | | | | 57 | | | | 61 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 11 | | | | 8 | | | | 10 | | | | 18 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 17.7 | | | | 12.1 | | | | 17.5 | | | | 29.5 | | | |
| 有害事象発現件数 | 16 | | | | 8 | | | | 12 | | | | 30 | | | |
| SOC | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | | 発現被験 | 程度 (件数) | | |
| PT | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | 者数 (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 9 (14.5) | 0 | 4 | 8 | 5 (7.5) | 0 | 2 | 3 | 7 (12.1) | 0 | 3 | 4 | 13 (21.0) | 0 | 2 | 18 |
| 齲歯 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 3 (5.2) | 0 | 2 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 |
| 歯組織の壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 3 |
| 歯肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉退縮 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.5) | 0 | 1 | 3 |
| 歯周炎 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 |
| 歯の知覚過敏 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 |
| 口内炎 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.5) | 0 | 0 | 4 |
| 舌潰瘍 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 |
| 歯肉潰瘍 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (6.5) | 0 | 0 | 5 |
| 適用部位疼痛 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 嚢胞 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 適用部位出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.2) | 0 | 0 | 2 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 |
| 歯髄炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 | 0 | 2 (3.2) | 0 | 1 | 1 |
| 歯肉膿瘍 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 2 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 3 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 3 |
| 口腔内損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 擦過傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器不具合 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 3 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 瘻孔 | 1 (1.6) | 0 | 1 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver.10.0
Source：5.3.5.3-3-(2) 表 2.7.6.4-18 改変

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A) 死亡

観察期間中に、死亡はなかった。

B) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4-19 に示す。

重篤な有害事象は観察期間中（投与 36 週後まで）に 5 名（5 件）に認められた。その内訳は、慢性好酸球性肺炎（プラセボ群）、急性肺炎（0.2%群）、うつ病の悪化（0.4%群）、直腸カルチノイド（0.4%群）及び胃癌（0.4%群）であった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。胃癌を除いた 4 件は適切な治療により回復又は軽快したが、胃癌は抗癌剤治療へ移行したため、治験中止となり、その時点での転帰は「未回復変化なし」であった。なお、本被験者について、治験責任（分担）医師が実施医療機関の治験期間終了前に調査したところ、「死亡」が確認された。

**表 2.7.6.4-19 重篤な有害事象**

| 投与群/薬剤番号 | 性別/年齢 [1] | 有害事象名 | 有害事象発現日 [2] | 持続期間 [3] | 因果関係 | 程度 | 重篤/非重篤 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ 80 組 4 番 | 女性 5[redacted] 歳 | 慢性好酸球性肺炎 | 70 | 不明 | なし | 高度 | 重篤 | あり | 軽快 |
| | | 好酸球百分率増加 | 8 | 56 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 8 | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | β2 ミクログロブリン増加 | 8 | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| 0.2% 72 組 2 番 | 女性 6[redacted] 歳 | 肺炎 | 49 | 43 | なし | 高度 | 重篤 | あり | 回復 |
| | | 好中球百分率減少 | 16 | 12 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 中耳炎 | 不明 | 不明 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 口内炎 | 246 | 3 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| 0.4% 75 組 4 番 | 男性 6[redacted] 歳 | 胃癌第 4 期 | 67 | 不明 | なし | 高度 | 重篤 | あり | 未回復 変化なし [4] |
| | | β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 9 | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 尿中アルブミン陽性 | 16 | 13 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 胃不快感 | 57 | 不明 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復 変化なし |
| 0.4% 55 組 4 番 | 男性 6[redacted] 歳 | 消化管のカルチノイド腫瘍 | 96 | 8 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |
| | | β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 14 | 11 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| 0.4% 64 組 2 番 | 男性 5[redacted] 歳 | うつ病 | 201 | 不明 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 軽快 |
| | | 医療機器不具合 | 164 | 0 | なし | 軽度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 尿中アルブミン陽性 | 8 | 不明 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 未回復 変化なし |

重篤な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 0 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 0 日後として起算
4) 治験中止後に死亡を確認
MedDRA/J PT ver. 10.0
Source：5.3.5.1-2 表 14.3.2、付録 16.2.7(1)

C) 他の重要な有害事象

投与 36 週後までの観察期間中に他の重要な有害事象（程度が高度の有害事象、悪性腫瘍又は良性腫瘍）の発現はみられなかった。

事後調査までの期間（投与 36～72 週後）に血中カリウム上昇による突然死（0.2% 群）が 1 件みられた。本事象の発現日は、全身の有害事象の観察期間終了後であったため、「A) 死亡」には記載せず、重要な有害事象として本項に記載した。本事象は、投与 36 週後の発現であり、治験責任医師は時間経過から治験薬との因果関係はないと判断した。事後調査までの期間でその他に重要と考えられる有害事象はみられなかった。

3) 血清中 KCB-1 濃度及び血清中抗 KCB-1 抗体

A) 血清中 KCB-1 濃度

治験参加の同意とともに血中濃度測定の同意を取得した 41 名のうち 40 名で投与前、投与後 1、2、4 及び 24 時間の血中濃度測定用採血を実施した（5.3.5.1-2 表 12.5.1）。

40 名（プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名）の血清中 KCB-1 濃度を測定し、投与局所からの血中移行性を調査したところ、6 名（プラセボ群 2 名、0.2%群 1 名、0.3%群 3 名）の投与後検体から定量限界以上の血清中 KCB-1 濃度が検出された（0.01 ng/mL～0.02 ng/mL）。しかしながら、投与前検体からも 5 名に定量限界以上の血清中 KCB-1 濃度が検出されており（0.01 ng/mL～0.03 ng/mL）、検出された血清中 KCB-1D 濃度は内在性 bFGF であったと考えられた。

B) 血清中抗 KCB-1 抗体

本試験の安全性解析対象集団 253 名中 13 名（プラセボ群 4 名、0.2%群 4 名、0.3%群 1 名、0.4%群 4 名）で cut off 値を超える値が検出されたが、いずれの検体でも非特異的な反応であることから、0.4%（トラフェルミンとして 800 μg）以下の濃度の歯槽骨欠損部単回投与では KCB-1 抗体が産生されないと考えられた。（5.3.5.1-2 表 14.3.7）

3. 結論

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率について、KCB-1D 群とプラセボ群を対比較することにより KCB-1D 群の優越性を確認すること、並びに臨床推奨用量を決定することを目的とした、後期第 II 相臨床試験「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-」を実施した。

有効性では、歯周炎によって生じた 2 壁性又は 3 壁性歯槽骨欠損に対し、フラップ手術時に投与した KCB-1D が歯槽骨を再生させること、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。重篤な有害事象は 5 名 5 件発現し、その内訳は、プラセボ群で慢性好酸球性肺炎が 1 名 1 件、0.2%群で急性肺炎が 1 名 1 件、0.4%群で胃癌、うつ病の悪化及び直腸カルチノイドが各 1 名 1 件であったが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。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。

### 2.7.6.5 検証的試験（1D-03）

資料番号 5.3.5.1-3

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（1/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | KCB-1D 歯周組織再生試験（第 III 相・検証的試験） |
| 開発のフェーズ | 第 III 相 |
| 治験の目的 | 辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に 0.3% KCB-1D を投与し、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、プラセボ対照により評価することで、KCB-1D が歯周組織再生効果を有することを検証する。また、KCB-1D の安全性を検討する。 |
| デザイン | 1. 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同治験<br>2. 群の構成比 0.3%群：プラセボ群= 2：1 |
| 対象 | フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎<br>1. 組み入れ基準<br>(1) 歯周基本治療後の再評価でプロービングデプス 4 mm 以上の深いポケットが残存し、フラップ手術が必要と判断された辺縁性歯周炎を有する<br>(2) 本登録前に撮影した X 線写真等より、深さ 3 mm 以上の垂直性骨欠損が歯間部（被験歯の近心又は遠心のいずれかを含む位置）に認められる<br>(3) 被験者の選択に至る最終の再評価で、初期治療内容が達成されており、歯周組織破壊の原因と考えられる因子が可及的に除かれ、コンプライアンスも良好である<br>(4) 被験歯の動揺度が 2 度以下で、Widman 改良法に準じたフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する<br>(5) フラップ手術後の通常の術後管理に従ってメンテナンス（Supportive periodontal treatment）を行うことが可能であると治験責任（分担）医師が判断した<br>(6) 口腔衛生が確立しており、治験薬投与後も治験責任（分担）医師の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると治験責任（分担）医師が判断した<br>(7) 同意取得時に 20 歳以上（性別、入院・外来の別は不問）<br>(8) 治験の内容を理解し、同意能力があり、治験スケジュールに沿った検査及び観察が可能である |

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（2/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | 1. 除外基準<br>(1) 骨補填材が必要と判断される、若しくは術後に歯肉弁の著しい陥凹が予想される骨欠損形態である<br>(2) 臨床的アタッチメントレベルの正確な測定に支障を来たす補綴物等が存在している<br>(3) 悪性腫瘍を合併している、又はその既往がある<br>(4) 本登録前口腔内診断で、悪性腫瘍、前癌病変又はそれらが疑われる所見がある<br>(5) 歯肉の異常な増生が認められる、又はその既往がある<br>(6) ビスホスホネート系薬剤を使用したことがある<br>(7) 骨粗鬆症を合併している<br>(8) 治験薬投与後 36 週以内に被験部位の評価に影響を及ぼす処置（外科的処置又は被験歯の補綴処置や根管処置等）を行うことが必要と予想される<br>(9) 妊娠中、授乳中、治験薬投与 36 週後までに妊娠を希望している、又は妊娠の可能性がある（本登録前妊娠検査により判断）<br>(10) 腎障害、肝障害、血液障害を合併している（本登録前臨床検査で「医薬品の副作用の重篤度分類基準」のグレード 2 以上に該当する場合は不可）<br>(11) 本登録前臨床検査で HbA1c（JDS）が 6.5%以上である<br>(12) たん白製剤に対する過敏症の既往がある<br>(13) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL 以上の採血を行った<br>(14) 治験薬投与前 24 週以内に他の治験薬を投与された<br>(15) 過去に KCB-1D を投与されたことがある<br>(16) その他、治験責任（分担）医師により本治験の対象として不適当と判断される |
| 被験者数 | 1. 計画時目標被験者数：プラセボ群 100 名、0.3%群 200 名、計 300 名<br>2. 本登録被験者数：プラセボ群 108 名、0.3%群 220 名、計 328 名<br>3. 治験薬投与被験者数：プラセボ群 108 名、0.3%群 215 名、計 323 名<br>4. 有効性解析対象集団：<br>(1) FAS：プラセボ群 107 名、0.3%群 213 名、計 320 名<br>(2) PPS：プラセボ群 99 名、0.3%群 205 名、計 304 名<br>5. 安全性解析対象集団：プラセボ群 108 名、0.3%群 215 名、計 323 名 |

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（3/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | 1. プラセボ：トラフェルミン（遺伝子組換え）を含有しない<br>凍結乾燥製剤<br>2. KCB-1D：一般名 トラフェルミン（遺伝子組換え）<br>KCB-1D 凍結乾燥製剤を添付溶解液で溶解し HPC 製剤とした。<br>(1) 0.3%：トラフェルミン（遺伝子組換え）として 810 μg（97.2 万国際単位）を含有する凍結乾燥製剤<br>(2) 添付溶解液：HPC 液 0.27 mL<br>(3) 剤形：外用液剤（歯科用剤） |
| 投与量・投与方法 | 1. 用量<br>(1) プラセボ群：KCB-1 を含有しない HPC 製剤 0.2 mL<br>(2) 0.3%群：KCB-1 として 600 μg（72 万国際単位）を含有する HPC 製剤 0.2 mL<br>2. 投与方法<br>フラップ手術時にスケーリング及びルートプレーニングを行った後、被験歯の歯槽骨欠損部に HPC 製剤 0.2 mL を単回投与した。 |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |
| 併用療法・併用薬 | 1. 併用禁止薬剤<br>「ビスホスホネート系薬剤」は治験薬投与 36 週後まで使用しないこととした。<br>2. 禁止療法<br>被験部位（被験歯及び隣接歯）に対して、評価に影響を及ぼす処置（外科的処置又は被験歯の補綴処置や根管処置等）は、治験薬投与 36 週後まで行わないこととした。 |

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（4/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 観察・検査項目 | 1. 歯槽骨の高さ（X 線写真撮影）<br>2. 歯周組織検査（臨床的アタッチメントレベル、プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）<br>3. 口腔内所見（自覚症状・他覚所見）の観察（被験部位所見の調査を含む）<br>4. 全身所見（自覚症状・他覚所見）の観察<br>5. 臨床検査<br>6. 血清中抗 KCB-1 抗体 |

**観察・検査スケジュール**

| 実施項目＼実施時期 | 仮登録まで | 本登録前 | 補検査 | 治験薬投与日 | 投与後観察期間 1～3日後 | 1週後 | 2週後 | 4週後 | 12週後 | 24週後 | 36週後 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意説明・取得 | ● | | | | | | | | | | |
| 被験者背景調査 | ● | ● | | | | | | | | | |
| 仮登録 | ● | | | | | | | | | | |
| 口腔内診断 | | ● | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | ● | | ◎ | | ● | ◎ | ◎ | | | |
| 血圧測定 | | ● | | | | | | | | | |
| 歯周組織検査 | | ○ | (○) | ● | | | | | ● | ● | ● |
| X 線写真撮影 | | ● | (●) | | | | | | ● | ● | ● |
| 本登録 | | ● | | | | | | | | | |
| 全身所見の調査 | | | | ● | ● | ● | ● | ● | | | |
| 口腔内所見の調査 | | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 手術・治験薬投与・投与連絡 | | | | ● | | | | | | | |
| 有害事象の観察期間 | | | | | | | | | | | |
| 被験部位の異常所見 | | | | ◀ | — | — | — | — | — | — | ▶ |
| 死亡、悪性腫瘍 | | | | ◀ | — | — | — | — | — | — | ▶ |
| その他 | | | | ◀ | — | — | — | ▶ | | | |

◎：抗 KCB-1 抗体測定用の採血も実施
○：臨床的アタッチメント及びプロービングデプスのみ測定
補検査：手術（治験薬投与）が本登録前検査日から 30 日以内に行えない場合は、臨床的アタッチメント・プロービングデプスの測定及び X 線写真撮影を再度行った。この場合、手術は補検査日より 30 日以内に行った

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（5/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目及び評価基準 | 1. 有効性の主要評価項目<br>(1) 治験薬投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率<br>(2) 治験薬投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量<br>2. 有効性の副次評価項目<br>(1) 新生歯槽骨の増加率の経時変化<br>(2) 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化<br>(3) 歯周組織検査値の経時変化<br>3. 安全性の評価項目<br>(1) 副作用発現の有無<br>(2) 血清中抗 KCB-1 抗体 |
| 統計解析 | 1. 人口統計学的及び他の基準値の特性<br>FAS を対象に人口統計学的項目及び他の基準値の特性について、計量値は基本統計量、計数値は頻度をそれぞれ求め、投与群間の比較可能性を検討した。なお、有意水準を 15%として不均衡を確認した。<br>2. 有効性<br>有効性は、「治験薬投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」及び「治験薬投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量」の、0.3%群のプラセボ群に対する優越性（有意水準 5%で上回ること）をもって検証した。<br>(1) 主要評価項目「治験薬投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率」<br>0.3%群とプラセボ群の平均値の差の検定及び推定（95%信頼区間）により解析した。<br>(2) 主要評価項目「治験薬投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量」<br>0.3%群とプラセボ群の平均値の差の検定及び推定（95%信頼区間）により解析した。<br>(3) 副次評価項目<br>1) 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化<br>経時測定型分散分析を実施した。<br>2) 歯周組織検査値の経時変化<br>各投与群別に治験薬投与前後の値を集計した。 |

**表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（6/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 1. 安全性<br>プラセボ群、0.3%群別に集計・解析を行った。<br>(1) 有害事象<br>事象名（医師記載及び MedDRA/J PT)、程度、重篤度、処置の内容、転帰状況及び治験薬との因果関係を一覧表に要約するとともに、SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を、程度別又は因果関係別に発現件数を集計した。<br>(2) 臨床検査に関する解析<br>患者ごとの個々の異常値を一覧表にまとめ、時点ごとに計量値は基本統計量、異常値を示した被験者数を求め、定性値（-、±、+など）はクロス表を作成した。また、個々の患者の変化を検討するために、投与前を基準に投与後の各時点について計量値は散布図を作成し、計数値はクロス表を作成した。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」による分類可能な項目では、グレードについて同様にクロス表を作成した。<br>(3) 血清中抗 KCB-1 抗体<br>一覧表に要約した。 |
| 医学専門家 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted] 他、計 23 医療機関 24 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 治験実施期間 | 2008 年[redacted]月[redacted]日（第 1 被験者本登録日）～2010 年[redacted]月[redacted]日（最終被験者観察終了日） |

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示す。

本治験の対象として適切なフラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者 351 名から文書による同意を取得し、328 名が登録センターに本登録され、無作為に治験薬が割り付けられた（プラセボ群 108 名、0.3%群 220 名）。本登録被験者 328 名中 323 名（プラセボ群 108 名、0.3%群 215 名）に治験薬が投与された。投与前に中止となった被験者 5 名の内訳は、同意撤回 1 名、被験者と連絡が取れなくなった 1 名、その他 3 名であった。また、治験薬が投与された 323 名のうち、投与 192 日後に転院のため中止となった 1 名を除く 322 名（プラセボ群 108 名、0.3%群 214 名）が治験を完了した。

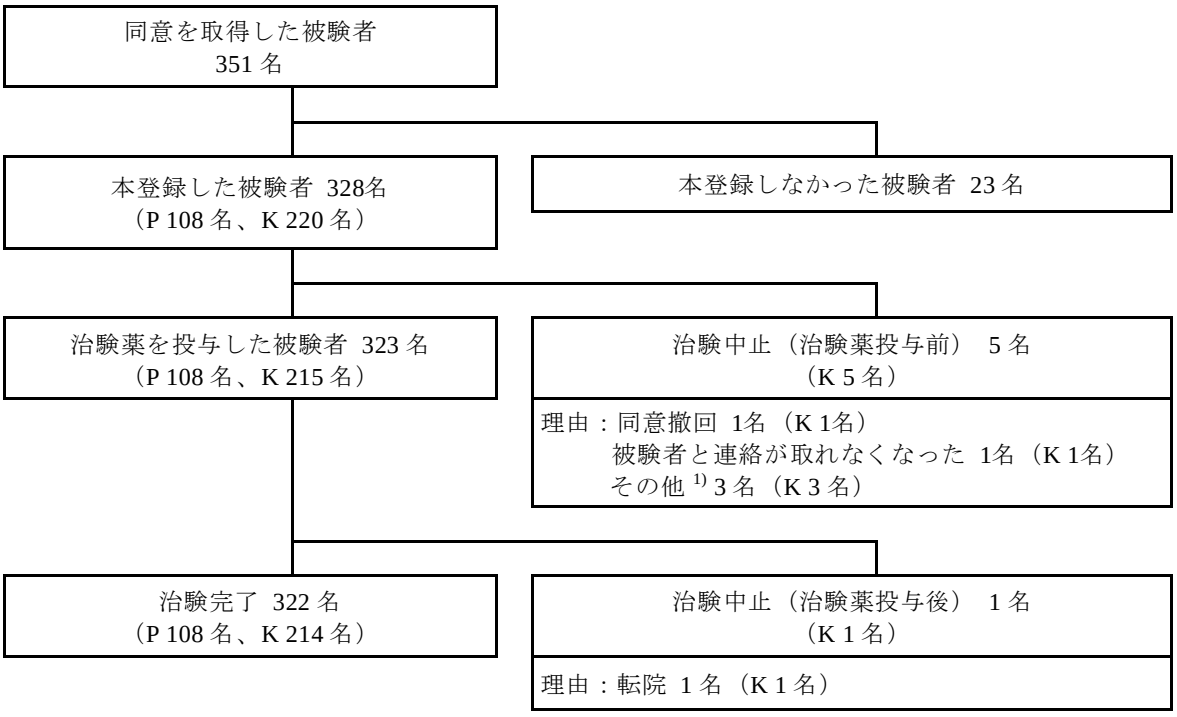



**図 2.7.6.5-1 被験者の内訳**

1) 手術時の血圧高値、白板症の経過観察を要することが判明、手術中の被験歯脱落の各 1 名

P：プラセボ群、K：0.3%群

Source：5.3.5.1-3 図 10.1.1、表 14.1a、付録 16.2.1(1)～付録 16.2.1(3)

2) 被験者の取扱い

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.5-2 に示す。

本登録被験者 328 名のうち、320 名（プラセボ群 107 名、0.3%群 213 名）を FAS とした。本登録被検者のうち FAS から除外した 8 名（プラセボ群 1 名、0.3%群 7 名）の除外理由の内訳は、本登録後、治験薬投与前に治験を中止した 5 名、割付けと異なる治験薬の投与 1 名、矯正治療の実施 1 名、全時点の X 線写真測定不能及び投与後の臨床的アタッチメントレベル評価不能 1 名であった。有効性評価が適切に実施されていなかった 16 名を除く 304 名（プラセボ群 99 名、0.3%群 205 名）を PPS とした。PPS から除外した 16 名の主な除外理由の内訳は、全時点の X 線写真測定不能 6 名が最も多く、次いで投与後の全時点の X 線写真測定不能 5 名であった。

安全性の解析は、治験薬が投与された全被験者 323 名（プラセボ群 108 名、0.3%群 215 名）を対象とした。なお、割付けと異なる治験薬が投与された 1 名はプラセボ群に含めて解析した。

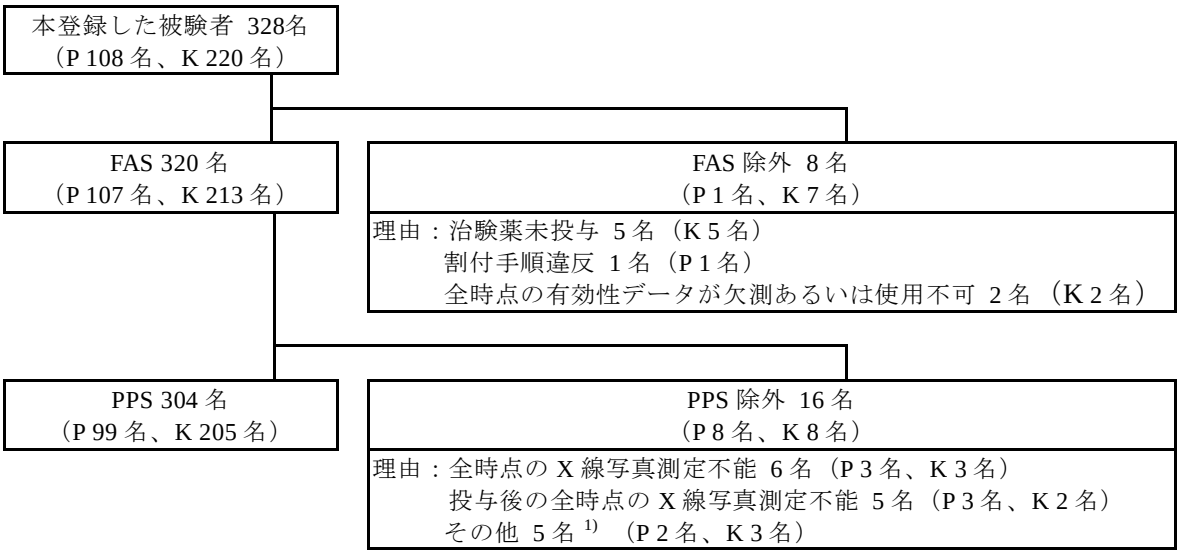



**図 2.7.6.5-2 有効性解析対象集団の構成**

1) 投与前の CAL 誤測定、投与 24 週以降の X 線写真測定不能、投与 36 週後の X 線写真測定不能、投与 36 週後の CAL 測定不備、中止による投与 36 週後の有効性データ欠測の各 1 名

P：プラセボ群、K：0.3%群

Source：5.3.5.1-3 表 11.1.1、表 14.1a

3) 治療の遵守／曝露

治験薬は、治験薬の安定性が保証されている調製後 24 時間以内に、全被験者に投与された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示す。

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち不均衡が認められた項目は、性別（P = 0.044）、被験歯の処置の有無（P = 0.121）、歯の動揺度（P = 0.091）、プラーク指数（P = 0.054）であった。その他の項目については、いずれも投与群間に不均衡はみられなかった。

表 2.7.6.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（FAS）

| 項目 | 分類 | 被験者数 (%) | | P 値 [1)] |
|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3% | |
| 総被験者数 | | 107 | 213 | |
| 性別 | 男性 | 33 (30.8%) | 92 (43.2%) | 0.044 |
| | 女性 | 74 (69.2%) | 121 (56.8%) | |
| 高齢者・非高齢者 | 非高齢者（65 歳未満） | 89 (83.2%) | 173 (81.2%) | 0.783 |
| | 高齢者（65 歳以上） | 18 (16.8%) | 40 (18.8%) | |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | 87 (81.3%) | 165 (77.5%) | 0.517 |
| | あり | 20 (18.7%) | 48 (22.5%) | |
| 既往歴の有無 | なし | 51 (47.7%) | 100 (46.9%) | 0.998 |
| | あり | 56 (52.3%) | 113 (53.1%) | |
| 合併症の有無 | なし | 52 (48.6%) | 87 (40.8%) | 0.230 |
| | あり | 55 (51.4%) | 126 (59.2%) | |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | 19 (17.8%) | 43 (20.2%) | 0.743 |
| | 小臼歯 | 48 (44.9%) | 99 (46.5%) | |
| | 大臼歯 | 40 (37.4%) | 71 (33.3%) | |
| 被験歯の処置の有無 | なし | 32 (29.9%) | 84 (39.4%) | 0.121 |
| | あり | 75 (70.1%) | 129 (60.6%) | |
| 歯髄の有無 | なし | 18 (16.8%) | 43 (20.2%) | 0.567 |
| | あり | 89 (83.2%) | 170 (79.8%) | |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | 44 (41.1%) | 89 (41.8%) | 0.908 |
| | 3 壁性 | 37 (34.6%) | 66 (31.0%) | |
| | 2・3 壁性 | 21 (19.6%) | 46 (21.6%) | |
| | その他 | 5 (4.7%) | 12 (5.6%) | |
| 投与前の歯肉出血指数 | - (出血なし) | 42 (39.3%) | 84 (39.4%) | 1.000 |
| | + (出血あり) | 65 (60.7%) | 129 (60.6%) | |
| 投与前の歯肉炎指数 | 0 (正常歯肉) | 36 (33.6%) | 73 (34.3%) | 0.598 |
| | 1 (軽度の炎症) | 33 (30.8%) | 74 (34.7%) | |
| | 2 (中等度の炎症) | 38 (35.5%) | 66 (31.0%) | |
| | 3 (高度の炎症) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| 投与前の歯の動揺度 | 0 (生理的動揺) | 77 (72.0%) | 135 (63.4%) | 0.091 |
| | 1 (軽度の動揺) | 29 (27.1%) | 68 (31.9%) | |
| | 2 (中等度の動揺) | 1 (0.9%) | 10 (4.7%) | |
| | 3 (高度の動揺) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| 投与前のプラーク指数 | 0 (プラークなし) | 71 (66.4%) | 116 (54.5%) | 0.054 |
| | 1 (プローブに付着) | 30 (28.0%) | 83 (39.0%) | |
| | 2 (肉眼で認められる) | 5 (4.7%) | 14 (6.6%) | |
| | 3 (多量の付着) | 1 (0.9%) | 0 (0.0%) | |

（）内は発現割合（%）を示す
1) 名義尺度は $\chi^2$ 検定の P 値、順序尺度は Wilcoxon の順位和検定の P 値
Source：5.3.5.1-3 表 14.1a、表 14.1b、表 14.1d、表 14.1f

表 2.7.6.5-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）（FAS）

| 項目 | | 投与群 | | P 値 [2)] |
|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 0.3% | |
| 総被験者数 | | 107[1)] | 213 | |
| 年齢（歳） | 平均値 | 53.0 | 54.2 | 0.383 |
| | 標準偏差 | 11.77 | 11.32 | |
| | 最大値 | 78 | 77 | |
| | 75%点 | 62.0 | 62.0 | |
| | 中央値 | 54.0 | 57.0 | |
| | 25%点 | 45.0 | 47.0 | |
| | 最小値 | 20 | 20 | |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.26 | 22.78 | 0.167 |
| | 標準偏差 | 3.243 | 3.144 | |
| | 最大値 | 34.4 | 36.7 | |
| | 75%点 | 23.90 | 24.80 | |
| | 中央値 | 21.80 | 22.50 | |
| | 25%点 | 19.90 | 20.50 | |
| | 最小値 | 15.6 | 16.6 | |
| 手術時の骨欠損深さ（mm） | 平均値 | 5.1 | 5.1 | 0.968 |
| | 標準偏差 | 1.76 | 1.95 | |
| | 最大値 | 10 | 15 | |
| | 75%点 | 6.0 | 6.0 | |
| | 中央値 | 5.0 | 5.0 | |
| | 25%点 | 4.0 | 4.0 | |
| | 最小値 | 2 | 2 | |
| 投与前の臨床的アタッチメントレベル（mm） | 平均値 | 9.1 | 9.0 | 0.695 |
| | 標準偏差 | 2.50 | 2.69 | |
| | 最大値 | 15 | 15 | |
| | 75%点 | 11.0 | 11.0 | |
| | 中央値 | 9.0 | 9.0 | |
| | 25%点 | 7.0 | 7.0 | |
| | 最小値 | 4 | 4 | |
| 投与前のプロービングテプス（mm） | 平均値 | 6.2 | 6.1 | 0.387 |
| | 標準偏差 | 1.44 | 1.28 | |
| | 最大値 | 10 | 11 | |
| | 75%点 | 7.0 | 7.0 | |
| | 中央値 | 6.0 | 6.0 | |
| | 25%点 | 5.0 | 5.0 | |
| | 最小値 | 4 | 4 | |
| 投与前の角化歯肉幅（mm） | 平均値 | 4.7 | 4.5 | 0.461 |
| | 標準偏差 | 2.13 | 2.10 | |
| | 最大値 | 10 | 11 | |
| | 75%点 | 6.0 | 6.0 | |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | |
| | 最小値 | 1 | 1 | |

1) 投与前の臨床的アタッチメントレベル及び投与前のプロービングテプスの被験者数は 106 名
2) Student の t 検定の P 値
Source：5.3.5.1-3 表 14.1c、表 14.1e、表 14.1g

(3) 有効性の結果

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 の解析では欠測値を LOCF 法により補完した。

1) 主要評価項目

A) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を表 2.7.6.5-4 及び図 2.7.6.5-3 に示す。

投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群 21.579（16.3571 - 26.8011）%、0.3%群 37.131（32.7502 - 41.5123）%であり、0.3%群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた［平均値の群間差（95%信頼区間）：15.552（8.2935 - 22.8108）%、P < 0.001］。

**表 2.7.6.5-4 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 平均値 | 平均値の95%信頼区間 | 群間の差（0.3%群-プラセボ群） | | 等分散の検定 | | Aspin-Welch の検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値の差 | 95%信頼区間 | F 値 | P 値 | t 値 | P 値 |
| プラセボ | 100 | 21.579 | 16.3571 - 26.8011 | - | - | - | - | - | - |
| 0.3% | 208 | 37.131 | 32.7502 - 41.5123 | 15.552 | 8.2935 - 22.8108 | 1.483 | 0.028 | 4.515 | < 0.001 |

単位：%
Source：5.3.5.1-3 表 14.2b

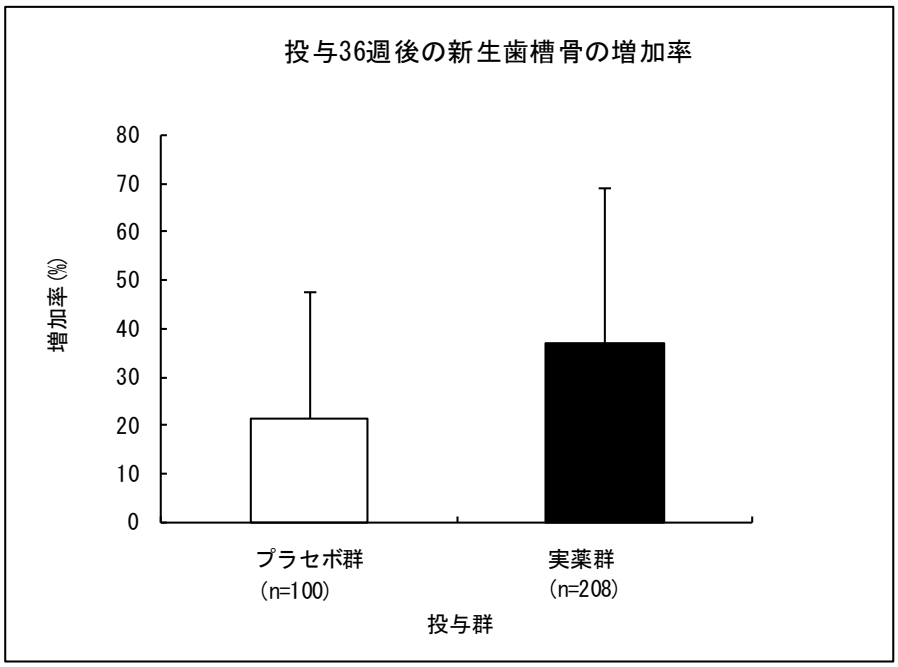



**図 2.7.6.5-3 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（FAS、LOCF）**
平均値+標準偏差
Source：5.3.5.1-3 図 14.2a

B) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量

投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量を表 2.7.6.5-5 に示す。

投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量の平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群 2.0（1.72 - 2.30） mm、0.3%群 2.1（1.91 - 2.34） mm であり、0.3%群のプラセボ群に対する統計学的な有意差はみられなかった［平均値の群間差（95%信頼区間）: 0.1（-0.25 - 0.47） mm、P = 0.541］。

**表 2.7.6.5-5 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（FAS、LOCF）**

| 投与群 | 被験者数 | 平均値 | 平均値の95%信頼区間 | 群間の差（0.3%群-プラセボ群） | | 等分散の検定 | | Student の t 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値の差 | 95%信頼区間 | F 値 | P 値 | t 値 | P 値 |
| プラセボ | 106 | 2.0 | 1.72 - 2.30 | - | - | - | - | - | - |
| 0.3% | 213 | 2.1 | 1.91 - 2.34 | 0.1 | -0.25 - 0.47 | 1.134 | 0.472 | 0.612 | 0.541 |

単位：mm
Source：5.3.5.1-3 表 14.2b

C) 共変量による調整

a) 主要評価項目に影響する項目

主要評価項目のうち、群間に有意差がみられた投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する影響因子と考えられた被験歯の区分（歯種）、投与前のプロービングデプス、手術時の骨欠損の深さ及び投与前の X 線写真上の骨欠損の深さを共変量とした調整解析を実施し、未調整の解析と比較検討した。なお、調整解析に先立ち、二元配置分散分析及び共分散分析の前提条件として、各共変量と投与群との交互作用を検討した。また、共変量のうち、投与前の X 線写真上の骨欠損の深さ、投与前のプロービングデプス及び手術時の骨欠損の深さについては、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率との相関関係を検討した。

その結果、被験歯の区分（歯種）、投与前の X 線写真上の骨欠損の深さ、投与前のプロービングデプス及び手術時の骨欠損の深さの各共変量については、投与群との交互作用項は有意でなかった（それぞれ P = 0.105、P = 0.122、P = 0.457、P = 0.701）。各共変量の効果が有意でなかったことから、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する影響は小さいと考えられた。投与群の効果は各共変量により調整した結果は有意であり、未調整の結果と同様であった（5.3.5.1-3 表 14.2l～表 14.2p）。

b) 人口統計学的及び他の基準値の特性項目

「2. (2) 人口統計学的及び他の基準値の特性」で不均衡が確認された項目（性別、被験歯の処置の有無、歯の動揺度、プラーク指数）を共変量とした調整解析を実施した。また、調整解析に先立ち、二元配置分散分析の前提条件として交互作用を検討した。

その結果、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対して、各共変量について投与群との交互作用項は有意でなかった。被験歯の処置の有無及びプラーク指数の効果は有意でなかったことから（それぞれ P = 0.428、P = 0.071）、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率に対する影響は小さいと考えられた。しかし性別及び歯の動揺度の効果が有意であり（それぞれ P = 0.048、P = 0.003）、投与後 36 週後の新生歯槽骨の増加率に影響を及ぼしている可能性が示唆された。投与群の効果は、各共変量により調整した結果でも有意であり、未調整の結果と同様であった（5.3.5.1-3 表 14.2l、表 14.2q）。

D) 部分集団の検討

人口統計学的及び他の基準値の特性項目で層別し、主要評価項目の基本統計量を算出した。その結果、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、いずれの部分集団でも 0.3%群がプラセボ群を上回っていた（表 2.7.6.5-6）。投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量は、いずれの部分集団でも両投与群間に特記すべき違いはなかった（表 2.7.6.5-7）。

**表 2.7.6.5-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（1/2）**

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 性別 | 男性 | プラセボ | 31 | 15.699 | 28.6839 | -28.10 | 13.730 | 86.04 |
| | | 0.3% | 89 | 33.461 | 34.0568 | -28.22 | 27.750 | 113.84 |
| | 女性 | プラセボ | 69 | 24.221 | 24.9508 | -28.78 | 22.660 | 89.18 |
| | | 0.3% | 119 | 39.876 | 30.3173 | -35.34 | 37.440 | 149.37 |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | プラセボ | 83 | 22.230 | 26.1865 | -28.78 | 20.830 | 89.18 |
| | | 0.3% | 169 | 36.977 | 32.5245 | -35.34 | 35.300 | 149.37 |
| | 65 歳<= | プラセボ | 17 | 18.401 | 27.5366 | -25.80 | 7.290 | 78.41 |
| | | 0.3% | 39 | 37.798 | 30.2982 | -13.45 | 29.310 | 112.24 |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | プラセボ | 84 | 22.554 | 26.6165 | -28.10 | 22.115 | 89.18 |
| | | 0.3% | 162 | 38.193 | 31.7889 | -35.34 | 37.950 | 149.37 |
| | あり | プラセボ | 16 | 16.461 | 24.8595 | -28.78 | 14.020 | 62.98 |
| | | 0.3% | 46 | 33.393 | 33.0320 | -19.44 | 26.130 | 113.84 |
| 合併症の有無 | なし | プラセボ | 51 | 18.850 | 26.4575 | -28.10 | 16.490 | 89.18 |
| | | 0.3% | 86 | 37.758 | 31.2263 | -28.22 | 35.710 | 105.94 |
| | あり | プラセボ | 49 | 24.420 | 26.1383 | -28.78 | 22.030 | 88.93 |
| | | 0.3% | 122 | 36.690 | 32.7377 | -35.34 | 30.425 | 149.37 |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | プラセボ | 40 | 17.155 | 21.1245 | -25.80 | 17.175 | 62.36 |
| | | 0.3% | 86 | 35.666 | 31.7867 | -35.34 | 36.265 | 149.37 |
| | 3 壁性 | プラセボ | 35 | 28.342 | 29.9113 | -28.78 | 24.810 | 89.18 |
| | | 0.3% | 64 | 36.557 | 32.2543 | -21.90 | 30.730 | 112.24 |
| | 2･3 壁性 | プラセボ | 20 | 24.944 | 27.0549 | -18.90 | 19.540 | 78.41 |
| | | 0.3% | 46 | 44.318 | 32.5762 | -28.22 | 42.785 | 113.84 |
| | その他 | プラセボ | 5 | -3.832 | 15.8138 | -28.10 | 5.290 | 8.26 |
| | | 0.3% | 12 | 23.144 | 27.8210 | -25.31 | 32.785 | 63.95 |
| 手術時の骨欠損深さの区分 | < 4 mm | プラセボ | 17 | 14.902 | 33.4666 | -28.10 | 7.110 | 86.04 |
| | | 0.3% | 39 | 31.808 | 35.5032 | -35.34 | 26.460 | 113.84 |
| | 4 mm <= < 5 mm | プラセボ | 26 | 21.318 | 23.2241 | -11.83 | 21.015 | 62.36 |
| | | 0.3% | 50 | 43.577 | 33.7232 | -21.90 | 43.005 | 149.37 |
| | 5 mm <= < 6 mm | プラセボ | 22 | 25.613 | 22.2822 | -10.67 | 25.860 | 62.98 |
| | | 0.3% | 52 | 33.982 | 30.8271 | -11.41 | 27.275 | 97.56 |
| | 6 mm <= < 7 mm | プラセボ | 14 | 17.551 | 21.1731 | -28.78 | 16.655 | 51.81 |
| | | 0.3% | 35 | 36.492 | 28.7634 | -15.74 | 39.750 | 92.97 |
| | 7 mm <= | プラセボ | 21 | 25.767 | 30.9819 | -19.19 | 18.740 | 89.18 |
| | | 0.3% | 32 | 39.363 | 30.3375 | -28.22 | 31.715 | 105.94 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2w

表 2.7.6.5-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率：部分集団の検討（FAS、LOCF）（2/2）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 歯髄の有無 | なし | プラセボ | 17 | 26.879 | 28.8250 | -25.80 | 22.660 | 78.41 |
| | | 0.3% | 41 | 31.393 | 30.2436 | -21.90 | 27.480 | 97.56 |
| | あり | プラセボ | 83 | 20.494 | 25.8277 | -28.78 | 18.740 | 89.18 |
| | | 0.3% | 167 | 38.540 | 32.4087 | -35.34 | 35.300 | 149.37 |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | プラセボ | 18 | 20.998 | 32.7562 | -28.10 | 21.015 | 89.18 |
| | | 0.3% | 43 | 39.458 | 33.5302 | -25.31 | 35.300 | 149.37 |
| | 小臼歯 | プラセボ | 46 | 23.881 | 23.8243 | -18.90 | 21.545 | 86.04 |
| | | 0.3% | 96 | 40.591 | 30.4115 | -35.34 | 39.580 | 112.24 |
| | 大臼歯 | プラセボ | 36 | 18.928 | 26.3406 | -28.78 | 16.525 | 88.93 |
| | | 0.3% | 69 | 30.867 | 32.8658 | -28.22 | 19.270 | 105.94 |
| 投与前プロービングデプスの区分 | 4 mm | プラセボ | 8 | 19.056 | 30.9467 | -19.15 | 21.000 | 62.36 |
| | | 0.3% | 14 | 33.747 | 29.7566 | 0.54 | 29.195 | 98.84 |
| | 5 mm | プラセボ | 28 | 13.174 | 25.2033 | -28.10 | 5.115 | 77.03 |
| | | 0.3% | 60 | 37.266 | 31.6352 | -3.61 | 29.035 | 113.84 |
| | 6 mm | プラセボ | 27 | 21.659 | 24.5268 | -28.78 | 22.200 | 78.41 |
| | | 0.3% | 66 | 39.858 | 35.1002 | -35.34 | 38.100 | 149.37 |
| | 7 mm | プラセボ | 18 | 22.222 | 22.7962 | -11.83 | 15.400 | 60.70 |
| | | 0.3% | 37 | 33.074 | 30.7627 | -28.22 | 35.300 | 92.64 |
| | 8 mm | プラセボ | 9 | 36.593 | 33.9099 | -4.38 | 28.610 | 88.93 |
| | | 0.3% | 24 | 40.163 | 32.0167 | -8.84 | 41.330 | 86.54 |
| | 9-11 mm | プラセボ | 9 | 25.919 | 16.7184 | 6.26 | 21.650 | 57.86 |
| | | 0.3% | 7 | 28.091 | 19.5134 | 5.12 | 27.820 | 58.52 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2w

表 2.7.6.5-7 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量：部分集団の検討（FAS、LOCF）（1/2）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 性別 | 男性 | プラセボ | 33 | 1.6 | 1.25 | 0 | 2.0 | 4 |
| | | 0.3% | 92 | 2.1 | 1.63 | -1 | 2.0 | 8 |
| | 女性 | プラセボ | 73 | 2.2 | 1.55 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 121 | 2.1 | 1.55 | -1 | 2.0 | 8 |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | プラセボ | 88 | 2.0 | 1.42 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 173 | 2.1 | 1.58 | -1 | 2.0 | 8 |
| | 65 歳<= | プラセボ | 18 | 2.0 | 1.81 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 40 | 2.3 | 1.56 | 0 | 2.0 | 8 |
| 喫煙の習慣の有無 | なし | プラセボ | 86 | 2.0 | 1.49 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 165 | 2.2 | 1.56 | -1 | 2.0 | 8 |
| | あり | プラセボ | 20 | 1.9 | 1.50 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 48 | 1.8 | 1.62 | -1 | 2.0 | 6 |
| 合併症の有無 | なし | プラセボ | 51 | 2.1 | 1.34 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 87 | 2.2 | 1.63 | -1 | 2.0 | 6 |
| | あり | プラセボ | 55 | 1.9 | 1.61 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 126 | 2.1 | 1.55 | -1 | 2.0 | 8 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2x

表 2.7.6.5-7 投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量 : 部分集団の検討（FAS、LOCF）（2/2）

| 項目 | | 投与群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | プラセボ | 44 | 2.0 | 1.27 | 0 | 2.0 | 5 |
| | | 0.3% | 89 | 2.1 | 1.47 | -1 | 2.0 | 8 |
| | 3 壁性 | プラセボ | 36 | 2.3 | 1.50 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 66 | 2.1 | 1.71 | -1 | 2.0 | 8 |
| | 2･3 壁性 | プラセボ | 21 | 1.9 | 1.89 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 46 | 2.5 | 1.56 | -1 | 2.0 | 6 |
| | その他 | プラセボ | 5 | 1.0 | 1.00 | 0 | 1.0 | 2 |
| | | 0.3% | 12 | 1.4 | 1.56 | -1 | 1.5 | 4 |
| 手術時の骨欠損深さの区分 | < 4 mm | プラセボ | 19 | 2.1 | 1.13 | 0 | 2.0 | 4 |
| | | 0.3% | 39 | 1.7 | 1.32 | -1 | 2.0 | 4 |
| | 4 mm <= < 5 mm | プラセボ | 26 | 2.0 | 1.18 | 0 | 2.0 | 4 |
| | | 0.3% | 52 | 2.0 | 1.36 | -1 | 2.0 | 4 |
| | 5 mm <= < 6 mm | プラセボ | 25 | 2.1 | 1.63 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 55 | 2.0 | 1.45 | -1 | 2.0 | 5 |
| | 6 mm <= < 7 mm | プラセボ | 14 | 1.6 | 1.45 | 0 | 1.5 | 4 |
| | | 0.3% | 35 | 2.7 | 1.47 | 0 | 3.0 | 6 |
| | 7 mm <= | プラセボ | 22 | 2.1 | 1.93 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 32 | 2.5 | 2.24 | -1 | 2.0 | 8 |
| 歯髄の有無 | なし | プラセボ | 18 | 2.2 | 1.38 | 0 | 2.5 | 4 |
| | | 0.3% | 43 | 1.7 | 1.58 | -1 | 2.0 | 6 |
| | あり | プラセボ | 88 | 2.0 | 1.51 | -2 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 170 | 2.2 | 1.56 | -1 | 2.0 | 8 |
| 被験歯の区分（歯種） | 前歯 | プラセボ | 18 | 2.1 | 1.43 | 0 | 2.0 | 5 |
| | | 0.3% | 43 | 1.8 | 1.31 | -1 | 2.0 | 6 |
| | 小臼歯 | プラセボ | 48 | 1.8 | 1.47 | -2 | 2.0 | 5 |
| | | 0.3% | 99 | 1.8 | 1.35 | -1 | 2.0 | 6 |
| | 大臼歯 | プラセボ | 40 | 2.2 | 1.53 | 0 | 2.0 | 6 |
| | | 0.3% | 71 | 2.8 | 1.80 | -1 | 3.0 | 8 |
| 投与前プロービングデプスの区分 | 4 mm | プラセボ | 8 | 2.3 | 0.46 | 2 | 2.0 | 3 |
| | | 0.3% | 15 | 1.7 | 0.62 | 1 | 2.0 | 3 |
| | 5 mm | プラセボ | 30 | 1.6 | 1.22 | 0 | 2.0 | 4 |
| | | 0.3% | 62 | 1.6 | 1.36 | -1 | 2.0 | 4 |
| | 6 mm | プラセボ | 29 | 1.9 | 1.49 | -2 | 2.0 | 4 |
| | | 0.3% | 67 | 2.0 | 1.39 | -1 | 2.0 | 6 |
| | 7 mm | プラセボ | 20 | 1.8 | 1.37 | 0 | 1.0 | 5 |
| | | 0.3% | 38 | 2.6 | 1.41 | -1 | 3.0 | 5 |
| | 8 mm | プラセボ | 9 | 3.7 | 1.87 | 0 | 3.0 | 6 |
| | | 0.3% | 24 | 2.9 | 1.91 | 0 | 3.0 | 6 |
| | 9-11 mm | プラセボ | 10 | 2.4 | 1.71 | 0 | 2.5 | 6 |
| | | 0.3% | 7 | 4.1 | 2.91 | 1 | 3.0 | 8 |

Source : 5.3.5.1-3 表 14.2x

2) 副次評価項目

A) 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化

新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化を表 2.7.6.5-8、図 2.7.6.5-4 及び図 2.7.6.5-5 に示す。

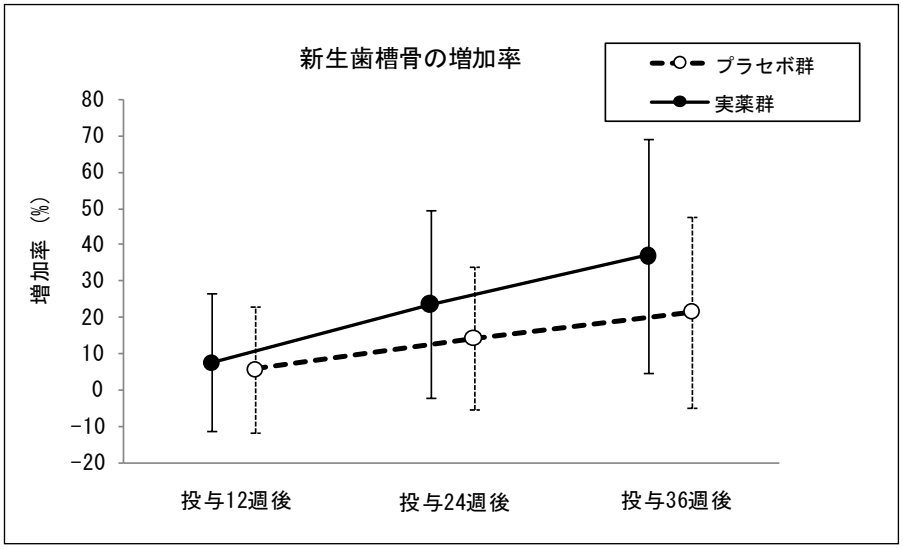
新生歯槽骨の増加率は、いずれの投与群でも投与 12、24、36 週後の平均値が経時的に増加し、投与 24、36 週後では 0.3%群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた［平均値の群間差（95%信頼区間）: 24 週後 9.493（3.7238 - 15.2617）%、36 週後 15.502（8.2097 - 22.7939）%］。また、0.3%群のプラセボ群に対する群間差は経時的に大きくなり、経時測定型分散分析の結果、量的な交互作用が認められた（P = 0.002）。

臨床的アタッチメントの獲得量は、投与 12、24、36 週後の平均値に群間差はみられなかった。経時測定型分散分析の結果、交互作用項は有意ではなかった（P = 0.747）。観察時点の効果は有意であったことから（P = 0.001）、プラセボ群、0.3%群を問わず臨床的アタッチメントの獲得が得られたと考えた。

**表 2.7.6.5-8 新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS）**

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 平均値の95%信頼区間 | 群間の差（0.3%群-プラセボ群） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| 新生歯槽骨の増加率（%） | 12 週後 | プラセボ | 100 | 5.746 | 17.4193 | 2.2894 - 9.2022 | - | - |
| | | 0.3% | 205 | 7.656 | 18.8780 | 5.0562 - 10.2555 | 1.910 | -2.5098 - 6.3299 |
| | 24 週後 | プラセボ | 100 | 14.263 | 19.6299 | 10.3681 - 18.1581 | - | - |
| | | 0.3% | 205 | 23.756 | 25.9038 | 20.1887 - 27.3230 | 9.493 | 3.7238 - 15.2617 |
| | 36 週後 | プラセボ | 100 | 21.579 | 26.3177 | 16.3571 - 26.8011 | - | - |
| | | 0.3% | 206 | 37.081 | 32.1937 | 32.6585 - 41.5033 | 15.502 | 8.2097 - 22.7939 |
| 臨床的アタッチメントの獲得量（mm） | 12 週後 | プラセボ | 106 | 1.7 | 1.33 | 1.42 - 1.94 | - | - |
| | | 0.3% | 212 | 1.7 | 1.44 | 1.52 - 1.91 | 0.0 | -0.29 - 0.37 |
| | 24 週後 | プラセボ | 106 | 1.8 | 1.51 | 1.55 - 2.13 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 1.9 | 1.50 | 1.68 - 2.09 | 0.0 | -0.30 - 0.40 |
| | 36 週後 | プラセボ | 106 | 2.0 | 1.48 | 1.72 - 2.30 | - | - |
| | | 0.3% | 211 | 2.1 | 1.58 | 1.91 - 2.34 | 0.1 | -0.24 - 0.48 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2c



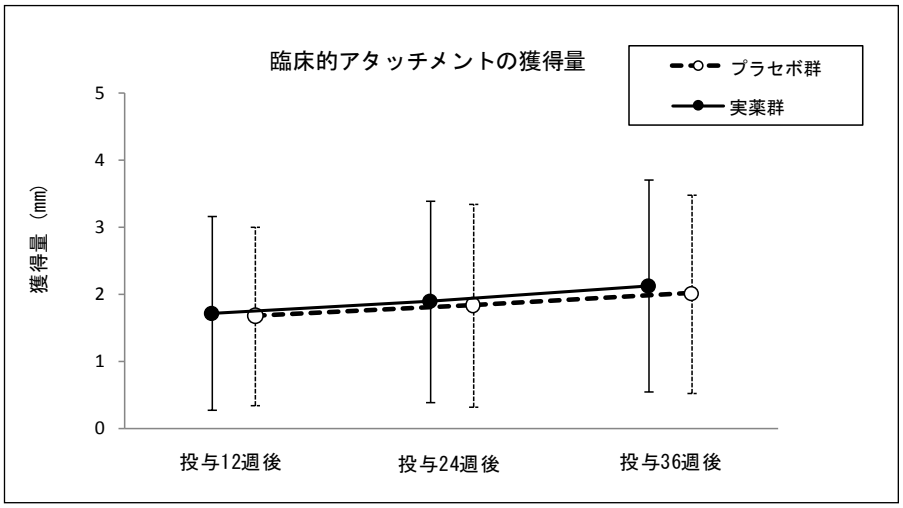

経時測定型分散分析

| 因子 | 交互作用項を含む場合 | |
|---|---|---|
| | F 値 | P 値 |
| 投与群 | 1.004 | 0.317 |
| 観察時点 | 112.365 | < 0.001 |
| 交互作用項（投与群×観察時点） | 10.132 | 0.002 |

**図 2.7.6.5-4 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS）**

平均値±標準偏差

Source：5.3.5.1-3 図 14.2c、表 14.2d




経時測定型分散分析

| 因子 | 交互作用項を含む場合 | | 交互作用項を含まない場合 | |
|---|---|---|---|---|
| | F 値 | P 値 | F 値 | P 値 |
| 投与群 | 0.002 | 0.962 | 0.442 | 0.506 |
| 観察時点 | 8.762 | 0.003 | 10.586 | 0.001 |
| 交互作用項（投与群×観察時点） | 0.104 | 0.747 | - | - |

**図 2.7.6.5-5 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS）**

平均値±標準偏差

Source：5.3.5.1-3 図 14.2d、表 14.2d

B) 歯周組織検査値（プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）の経時変化

a) プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅

プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化を表 2.7.6.5-9、図 2.7.6.5-6、図 2.7.6.5-7 及び図 2.7.6.5-8 に示す。

プロービングデプスは、経時測定型分散分析の結果、投与群と観察時点の交互作用項は有意ではなかったが（P = 0.793）、観察時点の効果に有意差が認められたことから（P = 0.021）、いずれの投与群でもフラップ手術により投与 12 週後にポケットが減少し、その後投与 36 週後までほぼ同程度で推移した。

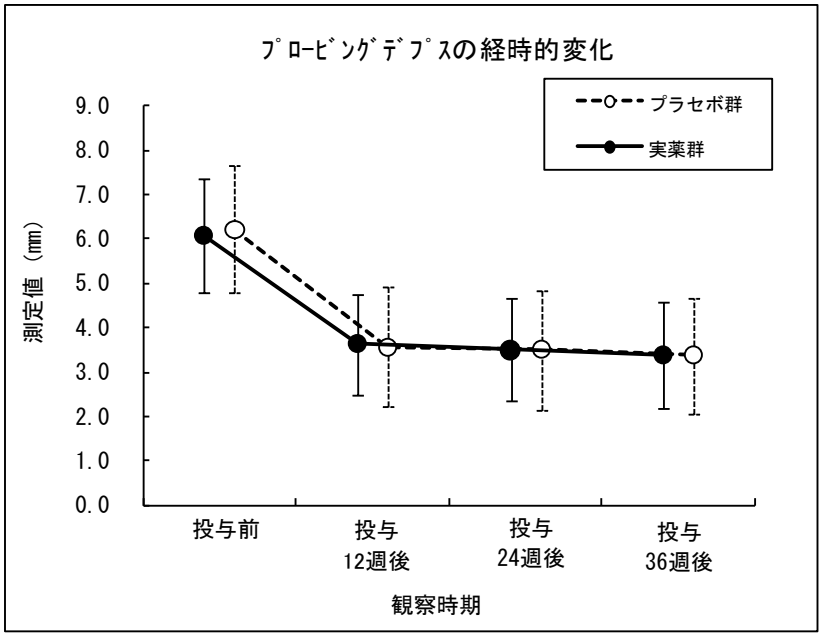
辺縁歯肉の退縮量の変化量では、経時測定型分散分析の結果、投与群と観察時点の交互作用項は有意でなかった（P = 0.836）。辺縁歯肉の退縮量の変化量の平均値の群間差（95%信頼区間）は 0.2（0.07 - 0.38） mm であり、0.3%群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められたことから（P = 0.004）、観察期間を通して 0.3%群はプラセボ群に比べて辺縁歯肉の退縮量を低く抑えたものと考えた。

なお、角化歯肉幅については、いずれの投与群でも明らかな経時変化はなかった。

**表 2.7.6.5-9 プロービングデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量及び角化歯肉幅の経時変化（FAS）**

| 検査項目 | 観察時点 | 投与群 | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 平均値の95%信頼区間 | 群間の差 (0.3%群-プラセボ群) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| プロービングデプス（mm） | 投与前 | プラセボ | 106 | 6.2 | 1.44 | 5.95 - 6.50 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 6.1 | 1.28 | 5.92 - 6.26 | -0.1 | -0.45 - 0.17 |
| | 12 週後 | プラセボ | 107 | 3.6 | 1.34 | 3.31 - 3.83 | - | - |
| | | 0.3% | 212 | 3.6 | 1.13 | 3.48 - 3.79 | 0.1 | -0.21 - 0.35 |
| | 24 週後 | プラセボ | 107 | 3.5 | 1.33 | 3.25 - 3.76 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 3.5 | 1.15 | 3.35 - 3.66 | 0.0 | -0.29 - 0.28 |
| | 36 週後 | プラセボ | 107 | 3.4 | 1.31 | 3.13 - 3.63 | - | - |
| | | 0.3% | 212 | 3.4 | 1.21 | 3.23 - 3.56 | 0.0 | -0.28 - 0.30 |
| 辺縁歯肉の退縮量の変化量（mm） | 12 週後 | プラセボ | 106 | -1.0 | 1.09 | -1.18 - -0.76 | - | - |
| | | 0.3% | 212 | -0.7 | 1.17 | -0.90 - -0.59 | 0.2 | -0.04 - 0.49 |
| | 24 週後 | プラセボ | 106 | -0.9 | 1.12 | -1.09 - -0.66 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | -0.7 | 1.15 | -0.86 - -0.54 | 0.2 | -0.09 - 0.45 |
| | 36 週後 | プラセボ | 106 | -0.8 | 1.02 | -1.03 - -0.63 | - | - |
| | | 0.3% | 211 | -0.6 | 1.17 | -0.72 - -0.40 | 0.3 | 0.00 - 0.53 |
| 角化歯肉幅（mm） | 投与前 | プラセボ | 107 | 4.7 | 2.13 | 4.28 - 5.10 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 4.5 | 2.10 | 4.22 - 4.79 | -0.2 | -0.68 - 0.31 |
| | 12 週後 | プラセボ | 107 | 4.4 | 2.13 | 3.97 - 4.79 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 4.2 | 2.09 | 3.97 - 4.53 | -0.1 | -0.62 - 0.36 |
| | 24 週後 | プラセボ | 107 | 4.4 | 2.03 | 3.98 - 4.75 | - | - |
| | | 0.3% | 213 | 4.2 | 2.10 | 3.97 - 4.53 | -0.1 | -0.60 - 0.37 |
| | 36 週後 | プラセボ | 107 | 4.3 | 1.99 | 3.95 - 4.71 | - | - |
| | | 0.3% | 212 | 4.3 | 2.11 | 3.98 - 4.55 | -0.1 | -0.54 - 0.42 |

Source： 5.3.5.1-3 表 14.2e



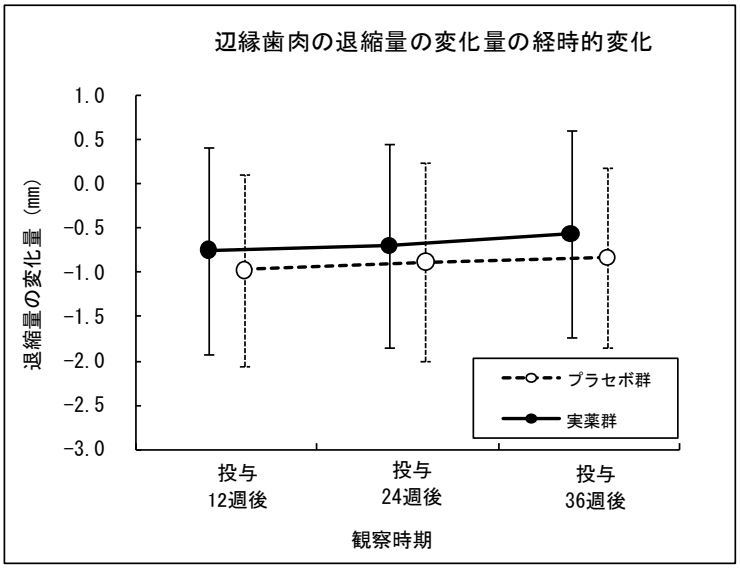

経時測定型分散分析

| 因子 | 交互作用項を含む場合 | | 交互作用項を含まない場合 | |
|---|---|---|---|---|
| | F 値 | P 値 | F 値 | P 値 |
| 投与群 | 0.129 | 0.719 | 0.096 | 0.757 |
| 観察時点 | 4.373 | 0.037 | 5.323 | 0.021 |
| 交互作用項（投与群×観察時点） | 0.069 | 0.793 | - | - |

**図 2.7.6.5-6 プロービングデプスの経時変化（FAS）**

平均値±標準偏差

Source：5.3.5.1-3 図 14.2e、表 14.2f




経時測定型分散分析

| 因子 | 交互作用項を含む場合 | | 交互作用項を含まない場合 | |
|---|---|---|---|---|
| | F 値 | P 値 | F 値 | P 値 |
| 投与群 | 0.790 | 0.374 | 8.190 | 0.004 |
| 観察時点 | 2.844 | 0.092 | 3.467 | 0.063 |
| 交互作用項（投与群×観察時点） | 0.043 | 0.836 | - | - |

投与群の比較

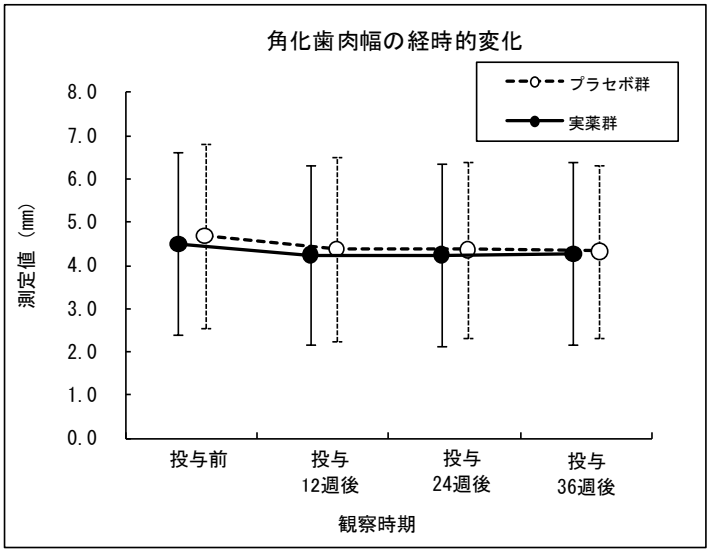
| 投与群 | 平均値（最小二乗平均） | 平均値の95%信頼区間 | 群間の差（0.3%群-プラセボ群） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値の差 | 95%信頼区間 | t 値 | P 値 |
| プラセボ | -0.9 | -1.02 - -0.77 | - | - | - | - |
| 0.3% | -0.7 | -0.76 - -0.58 | 0.2 | 0.07 - 0.38 | 2.862 | 0.004 |

単位：mm

**図 2.7.6.5-7 辺縁歯肉の退縮量の経時変化（FAS）**

平均値±標準偏差

Source：5.3.5.1-3 図 14.2g、表 14.2f




経時測定型分散分析

| 因子 | 交互作用項を含む場合 | | 交互作用項を含まない場合 | |
|---|---|---|---|---|
| | F 値 | P 値 | F 値 | P 値 |
| 投与群 | 0.226 | 0.635 | 0.522 | 0.470 |
| 観察時点 | 0.011 | 0.918 | 0.001 | 0.974 |
| 交互作用項（投与群×観察時点） | 0.048 | 0.827 | - | - |

**図 2.7.6.5-8 角化歯肉幅の経時変化（FAS）**

平均値±標準偏差

Source：5.3.5.1-3 図 14.2f、表 14.2f

b) 歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数

歯肉出血指数の経時変化を表 2.7.6.5-10 に、歯肉炎指数、歯の動揺度及びプラーク指数の経時変化を表 2.7.6.5-11 に示す。

歯肉出血指数では、いずれの投与群でも出血なしの被験者数が投与 36 週後まで漸増しており、投与後に悪化方向に変化する被験者と比べ、改善方向に変化する被験者が多かった。歯肉炎指数では、いずれの投与群でも投与後に悪化方向に変化する被験者と比べ、改善方向に変化する被験者が多かった。歯の動揺度及びプラーク指数では、いずれの投与群でも投与前後で、被験者の分布に大きな変化はなかった。

**表 2.7.6.5-10 歯肉出血指数の経時変化（FAS）**

| 検査項目 | 投与群 | 観察時点 | 出血指数 | | 出血指数の変化 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | なし | あり | あり→なし | あり→あり | なし→なし | なし→あり |
| 歯肉出血指数 | プラセボ | 投与前 | 42 | 65 | | | | |
| | | 12 週後 | 56 | 51 | 28 | 37 | 28 | 14 |
| | | 24 週後 | 73 | 34 | 42 | 23 | 31 | 11 |
| | | 36 週後 | 74 | 33 | 38 | 27 | 36 | 6 |
| | 0.3% | 投与前 | 84 | 129 | | | | |
| | | 12 週後 | 133 | 80 | 67 | 62 | 66 | 18 |
| | | 24 週後 | 140 | 73 | 77 | 52 | 63 | 21 |
| | | 36 週後 | 154 | 58 | 84 | 44 | 70 | 14 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2k

表 2.7.6.5-11 歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数の経時変化（FAS）

| 検査項目 | 投与群 | 観察時点 | 指数あるいは動揺度 | | | | 投与後-投与前の変化 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3 | 2 | 1 | 0 | -3 | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 歯肉炎指数 | プラセボ | 投与前 | 0 | 38 | 33 | 36 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 0 | 26 | 28 | 53 | 0 | 7 | 27 | 65 | 4 | 4 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 19 | 16 | 72 | 0 | 21 | 26 | 52 | 3 | 5 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 12 | 22 | 73 | 0 | 21 | 28 | 52 | 5 | 1 | 0 |
| | 0.3% | 投与前 | 0 | 66 | 74 | 73 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 0 | 37 | 51 | 125 | 0 | 25 | 47 | 125 | 16 | 0 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 31 | 44 | 138 | 0 | 32 | 55 | 109 | 15 | 2 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 28 | 41 | 143 | 0 | 34 | 56 | 107 | 13 | 2 | 0 |
| 歯の動揺度 | プラセボ | 投与前 | 0 | 1 | 29 | 77 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 0 | 2 | 28 | 77 | 0 | 0 | 7 | 92 | 8 | 0 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 1 | 30 | 76 | 0 | 0 | 6 | 94 | 7 | 0 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 0 | 26 | 81 | 0 | 0 | 12 | 88 | 7 | 0 | 0 |
| | 0.3% | 投与前 | 0 | 10 | 68 | 135 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 0 | 7 | 71 | 135 | 0 | 1 | 20 | 175 | 15 | 2 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 5 | 69 | 139 | 0 | 1 | 26 | 167 | 19 | 0 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 5 | 62 | 145 | 0 | 1 | 31 | 162 | 18 | 0 | 0 |
| プラーク指数 | プラセボ | 投与前 | 1 | 5 | 30 | 71 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 1 | 3 | 43 | 60 | 0 | 0 | 14 | 71 | 21 | 1 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 3 | 31 | 73 | 0 | 2 | 19 | 69 | 17 | 0 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 3 | 29 | 75 | 0 | 0 | 24 | 67 | 16 | 0 | 0 |
| | 0.3% | 投与前 | 0 | 14 | 83 | 116 | 改善← | | | | | | →悪化 |
| | | 12 週後 | 0 | 7 | 90 | 116 | 0 | 3 | 37 | 139 | 32 | 2 | 0 |
| | | 24 週後 | 0 | 5 | 73 | 135 | 0 | 6 | 48 | 128 | 30 | 1 | 0 |
| | | 36 週後 | 0 | 12 | 67 | 133 | 0 | 4 | 42 | 139 | 24 | 3 | 0 |

Source：5.3.5.1-3 表 14.2i

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

A) 有害事象及び副作用の発現割合

有害事象及び副作用の発現の有無を表 2.7.6.5-12 に示す。

有害事象はプラセボ群 75.9%（82/108 名）、0.3%群 72.6%（156/215 名）に認められた。このうち副作用はプラセボ群 10.2%（11/108 名）、0.3%群 14.4%（31/215 名）に認められた。両投与群の有害事象及び副作用の発現割合に違いはみられなかった。

表 2.7.6.5-12 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

| | 投与群 | 被験者数 | 発現の有無 | | 発現割合の95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | なし | あり (発現割合) | |
| 有害事象 | プラセボ | 108 | 26 | 82 (75.9%) | 66.7% - 83.6% |
| | 0.3% | 215 | 59 | 156 (72.6%) | 66.1% - 78.4% |
| 副作用 [1)] | プラセボ | 108 | 97 | 11 (10.2%) | 5.2% - 17.5% |
| | 0.3% | 215 | 184 | 31 (14.4%) | 10.0% - 19.8% |

1) 治験薬との関連性が「関連なし」を除く有害事象

Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1d

B) 程度別の有害事象

有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.5-13 及び表 2.7.6.5-14 に示す。

程度別の有害事象の発現件数は、プラセボ群及び 0.3%群とも軽度が最も多く、次いで中等度であり、高度の発現はなかった。

中等度の有害事象のうち、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は、0.3%群で乳癌及び前立腺癌、プラセボ群では出血性腸憩室炎及び副鼻腔炎であった。これらの有害事象は治験責任（分担）医師が治験薬との因果関係はないと判断した（詳細は「2.(4) 2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」に示した）。

中等度の副作用は 0.3%群のみに発現し、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件（同一被験者）、尿中 β2 ミクログロブリン増加及び β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加の各 1 件（同一被験者）、計 2 名（計 4 件）であった。

**表 2.7.6.5-13 有害事象（安全性解析対象集団）（1/3）**

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 108 | | | | 215 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 82 | | | | 156 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 75.9 | | | | 72.6 | | | |
| SOC<br>PT | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | |
| | | 高度 | 中等度 | 軽度 | | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (10.2) | 0 | 10 | 2 | 19 (8.8) | 0 | 19 | 1 |
| 膀胱炎 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 5 (4.6) | 0 | 4 | 2 | 15 (7.0) | 0 | 14 | 1 |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 須毛瘡 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 歯瘻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 2 (1.9) | 0 | 2 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 乳癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 前立腺癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| リンパ節症 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 季節性アレルギー | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 神経系障害 | 5 (4.6) | 0 | 4 | 1 | 4 (1.9) | 0 | 2 | 2 |
| 頭痛 | 5 (4.6) | 0 | 4 | 1 | 3 (1.4) | 0 | 2 | 1 |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 血腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1e、表 14.3.1p

## 表 2.7.6.5-13 有害事象（安全性解析対象集団）（2/3）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 108 | | | | 215 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 82 | | | | 156 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 75.9 | | | | 72.6 | | | |
| SOC<br>PT | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | |
| | | 高度 | 中等度 | 軽度 | | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 胃腸障害 | 13 (12.0) | 0 | 6 | 7 | 19 (8.8) | 0 | 10 | 11 |
| 上腹部痛 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 0 | 1 | 3 |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 齲歯 | 3 (2.8) | 0 | 0 | 3 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯組織の壊死 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 2 (0.9) | 0 | 1 | 1 |
| 出血性腸憩室炎 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯肉痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯周炎 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 歯の知覚過敏 | 2 (1.9) | 0 | 1 | 1 | 2 (0.9) | 0 | 1 | 2 |
| 口内炎 | 2 (1.9) | 0 | 1 | 1 | 2 (0.9) | 0 | 2 | 0 |
| 舌腫脹 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 地図状舌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 口の錯感覚 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (1.9) | 0 | 1 | 4 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 4 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 3 (1.4) | 0 | 5 | 0 |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 顎痛 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (1.4) | 0 | 3 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 6 (5.6) | 0 | 1 | 7 | 18 (8.4) | 0 | 3 | 16 |
| 適用部位紅斑 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 適用部位壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 2 |
| 適用部位腫脹 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 4 (1.9) | 0 | 0 | 4 |
| 医療機器不具合 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 4 | 6 (2.8) | 0 | 1 | 5 |
| 適用部位びらん | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 4 (1.9) | 0 | 0 | 4 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1e、表 14.3.1p

## 表 2.7.6.5-13 有害事象（安全性解析対象集団）（3/3）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 108 | | | | 215 | | | |
| 有害事象発現被験者数 | 82 | | | | 156 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 75.9 | | | | 72.6 | | | |
| SOC<br>PT | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | |
| | | 高度 | 中等度 | 軽度 | | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 73 (67.6) | 0 | 5 | 115 | 138 (64.2) | 0 | 7 | 268 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 6 (2.8) | 0 | 1 | 5 |
| 尿中アルブミン陽性 | 23 (21.3) | 0 | 1 | 22 | 69 (32.1) | 0 | 0 | 69 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 5 (2.3) | 0 | 2 | 3 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 13 (12.0) | 0 | 0 | 13 | 26 (12.1) | 0 | 1 | 25 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 8 (7.4) | 0 | 0 | 8 | 35 (16.3) | 0 | 1 | 34 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 9 (4.2) | 0 | 0 | 9 |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 3 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 9 (8.3) | 0 | 0 | 9 | 22 (10.2) | 0 | 0 | 22 |
| 血中クレアチニン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 2 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 6 (2.8) | 0 | 0 | 6 |
| 血中カリウム増加 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 4 (1.9) | 0 | 0 | 4 |
| 血圧上昇 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸減少 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 3 (2.8) | 0 | 0 | 3 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 3 |
| C-反応性蛋白増加 | 7 (6.5) | 0 | 0 | 7 | 24 (11.2) | 0 | 0 | 24 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 7 (3.3) | 0 | 1 | 6 |
| 血小板数減少 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 白血球数減少 | 2 (1.9) | 0 | 1 | 1 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 白血球数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血小板数増加 | 3 (2.8) | 0 | 0 | 3 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 好塩基球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 2 |
| 好酸球百分率増加 | 12 (11.1) | 0 | 0 | 12 | 11 (5.1) | 0 | 0 | 11 |
| 好中球百分率減少 | 4 (3.7) | 0 | 0 | 4 | 7 (3.3) | 0 | 0 | 7 |
| 好中球百分率増加 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 7 (3.3) | 0 | 0 | 7 |
| 単球百分率増加 | 10 (9.3) | 0 | 0 | 10 | 10 (4.7) | 0 | 0 | 10 |
| リンパ球百分率減少 | 5 (4.6) | 0 | 0 | 5 | 5 (2.3) | 0 | 0 | 5 |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 3 (2.8) | 0 | 1 | 2 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 3 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (1.4) | 0 | 0 | 3 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (2.8) | 0 | 0 | 3 | 4 (1.9) | 0 | 1 | 3 |
| 関節脱臼 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯肉損傷 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 処置後出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 歯牙破折 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1e、表 14.3.1p

## 表 2.7.6.5-14 副作用（安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | 0.3% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 108 | | | | 215 | | | |
| 副作用発現被験者数 | 11 | | | | 31 | | | |
| 副作用発現被験者割合 (%) | 10.2 | | | | 14.4 | | | |
| SOC<br>PT | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 (%) | 程度 (件数) | | |
| | | 高度 | 中等度 | 軽度 | | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位紅斑 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 11 (10.2) | 0 | 0 | 19 | 31 (14.4) | 0 | 4 | 51 |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 | 0 |
| 尿中アルブミン陽性 | 7 (6.5) | 0 | 0 | 7 | 15 (7.0) | 0 | 0 | 15 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 1 | 2 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 13 (6.0) | 0 | 1 | 12 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 3 (2.8) | 0 | 0 | 3 | 14 (6.5) | 0 | 1 | 13 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| C-反応性蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 0 | 0 | 2 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 血小板数減少 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 白血球数減少 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球百分率増加 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率減少 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 単球百分率増加 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合（%）を示す
MedDRA/J ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1f、表 14.3.1p

C) 被験部位及び口腔内の有害事象

被験部位の有害事象はプラセボ群で 11.1%（12/108 名）15 件、0.3%群で 10.2%（22/215 名）24 件認められた。また、口腔内の有害事象はプラセボ群で 18.5%（20/108 名）25 件、0.3%群で 16.3%（35/215 名）40 件認められた。

被験部位及び口腔内の有害事象発現割合は両投与群で違いはなく、副作用はプラセボ群の 1 名 1 件のみだった。

0.3%群に発現した被験部位及び口腔内の有害事象は、いずれも治療薬の投与、治療法の実施又は無処置により回復又は軽快した。

D) 全身の有害事象

全身の有害事象はプラセボ群で 17.6%（19/108 名）26 件、0.3%群で 14.9%（32/215 名）39 件認められた。全身の有害事象発現割合は両投与群で違いはなく、両投与群で副作用はなかった。

0.3%群に発現した全身の有害事象の転帰は、乳癌及び前立腺癌の各 1 名（各 1 件）が未回復であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の 0.3%群に発現した全身の有害事象は、いずれも治療薬の投与又は無処置で回復又は軽快した。

E) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動（有害事象）はプラセボ群で 67.6%（73/108 名）120 件、0.3%群で 64.2%（138/215 名）275 件認められた。このうち副作用はプラセボ群で 10.2%（11/108 名）19 件、0.3%群で 14.4%（31/215 名）55 件認められた。なお、本治験で 0.3%群に認められた副作用はすべて臨床検査値の異常変動であった。

0.3%群に発現した臨床検査の有害事象の多くは無処置で回復又は軽快した。不明又は未回復で観察を終了した事象は、いずれも治験薬との因果関係を否定された。臨床検査値の有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、高度と判断された事象はなかった。0.3%群で中等度と判定された臨床検査値の有害事象は、因果関係なしが 3 件、因果関係あり（副作用）が 4 件であった。このうち、副作用の内訳は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中 β2 ミクログロブリン増加及び β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加の各 1 件であったが、いずれも無処置で回復又は軽快した。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A) 死亡

観察期間中に、死亡はなかった。

B) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5-15 に示す。

観察期間中に、重篤な有害事象は 3 名 3 件に認められた。その内訳は、出血性腸憩室炎（プラセボ群）、副鼻腔炎（プラセボ群）及び乳癌（0.3%群）であり、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。また、乳癌を除いた 2 件は、適切な処置により回復した。乳癌は、他院にて腫瘍摘出手術後、加療継続中であり、予後良好及び治験薬の影響はないと考えられたことから、転帰未回復ではあるが観察を終了した。

**表 2.7.6.5-15 重篤な有害事象**

| 投与群/<br>被験者 ID | 性別/<br>年齢 1) | 有害事象名 | 有害事象<br>発現日 2) | 持続<br>期間 3) | 因果関係 | 程度 | 重篤/<br>非重篤 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ<br>18-06 | 女性<br>5[redacted]歳 | 出血性腸憩室炎 | 12 | 11 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |
| プラセボ<br>20-01 | 男性<br>3[redacted]歳 | 副鼻腔炎 | 91 | 60 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |
| | | リンパ球百分率<br>減少 | 29 | 54 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| 0.3%<br>09-29 | 女性<br>6[redacted]歳 | 乳癌 | 91 | - | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 未回復<br>変化なし |
| | | 局所腫脹 | 2 | 9 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | C-反応性蛋白増加 | 8 | 7 | 関連ないとはいえない | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 好中球百分率減少 | 8 | 7 | 関連ないとはいえない | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | リンパ球百分率<br>増加 | 8 | 7 | 関連ないとはいえない | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 尿中アルブミン<br>陽性 | 8 | 14 | 関連ないとはいえない | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |

重篤な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 0 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 0 日後として起算
-：消失していない
MedDRA/J PT ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1r、表 14.3.2a

C) 他の重要な有害事象

異常な細胞増殖に関連する有害事象を他の重要な有害事象とし、表 2.7.6.5-16 に示す。

観察期間中に、他の重要な有害事象として前立腺癌（0.3%群）が 1 名 1 件に認められた。本事象は治験薬との関連性は否定された。

**表 2.7.6.5-16 他の重要な有害事象**

| 投与群/被験者 ID | 性別/年齢 1) | 有害事象名 | 有害事象発現日 2) | 持続期間 3) | 因果関係 | 程度 | 重篤/非重篤 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.3% 21-16 | 男性 6[redacted] 歳 | 前立腺癌 | 110 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復 変化なし |
| | | 血中ビリルビン増加 | 28 | 14 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |

他の重要な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 0 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 0 日後として起算
-：消失していない
MedDRA/J PT ver. 13.0
Source：5.3.5.1-3 表 14.3.1r、表 14.3.2b

3) 血清中抗 KCB-1 抗体

血清中抗 KCB-1 抗体の測定では、投与前から投与 4 週後まで持続して陽性を示した被験者がプラセボ群の 1 名で認められたが、0.3%群に血清中抗 KCB-1 抗体が陽性を示した被験者はいなかった（5.3.5.1-3 表 14.3.4i）。

3. 結論

辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に 0.3% KCB-1D を投与し、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、プラセボ対照により評価することで、KCB-1D が歯周組織再生効果を有することを検証すること、また KCB-1D の安全性を検討することを目的とした、第 III 相臨床試験「KCB-1D 歯周組織再生試験（第 III 相・検証的試験）」を実施した。

有効性では、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率はプラセボ群と比べ 0.3%群で有意に増加し、0.3%群では臨床的アタッチメントの獲得を伴う歯槽骨の再生が認められ、歯周組織再生効果を有することが示された。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、大きな問題はないと考えられた。

### 2.7.6.6 検証的試験（1D-05）

資料番号 5.3.5.1-4

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（1/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 辺縁性歯周炎を対象としたKCB-1Dのエムドゲイン®ゲルとの比較試験（第III相） |
| 開発のフェーズ | 第III相 |
| 治験の目的 | フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎を対象に、新生歯槽骨の増加量をエムドゲイン®ゲルと比較することにより、KCB-1Dの歯周組織再生効果を検証する。 |
| デザイン | 中央登録方式による無作為化、3群比較（被験薬群、対照治療群、フラップ手術単独施行群）、盲検化（被験者、X線写真評価者）、並行群間比較、多施設共同治験 |
| 対象 | フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎<br>1. 組み入れ基準<br>以下の基準をすべて満たす患者を組み入れた<br>(1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者（性別、入院・外来の別は不問）<br>(2) 口腔衛生状態が良く、治験期間中も歯科医師の指導に従った口腔清掃ができると治験責任（分担）医師が判断した患者<br>更に、以下の基準をすべて満たす歯を評価歯とした<br>(3) 辺縁性歯周炎と診断され、歯周基本治療後の再評価でフラップ手術が必要と治験責任（分担）医師が判断した歯<br>(4) 本登録前X線写真上で歯間部に4 mm以上の深さの垂直性骨欠損が認められる歯<br>(5) 本登録前歯周組織検査でプロービングポケットデプスが6 mm以上、かつ動揺度が2度以下で、フラップ手術が適応と判断される十分な角化歯肉幅が存在する歯<br>2. 除外基準<br>以下の基準に一つでも当てはまる患者は除外した<br>(1) 悪性腫瘍を合併している、又はその既往がある患者<br>(2) ビスホスホネート系薬剤を使用したことがある、又は骨粗鬆症を合併している患者<br>(3) たん白製剤に対する過敏症の既往がある患者<br>(4) 本登録前検査で収縮期血圧が160 mmHg以上、又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者 |

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（2/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象 | (5) 腎障害、肝障害、血液障害を合併している患者（本登録前臨床検査で「治験実施計画書 別紙 3-1 本登録前臨床検査値の判定基準」に示された抵触値に該当し、かつ本登録までに抵触しない値に改善しない場合は除外した）<br>(6) 血糖コントロール不良の患者［本登録前臨床検査で糖化ヘモグロビン（国際標準値）［HbA1c（NGSP）, Hemoglobin A1c（National glycohemoglobin standardization program)］が 6.9%以上で、かつ本登録までに 6.9%未満に低下しない場合は除外した］<br>(7) 妊娠中、授乳中、手術 36 週後までに妊娠を希望している、又は妊娠の可能性がある患者（本登録前臨床検査でヒト絨毛性ゴナドトロピンが陽性の場合は除外した）<br>(8) 手術前 24 週以内に他の治験薬を投与された患者<br>(9) 手術前 4 週以内に 200 mL 以上の採血をされた患者<br>(10) 本登録前口腔内診断で異常な歯肉増殖が認められる、又はその既往がある患者<br>(11) 本登録前口腔内診断で悪性腫瘍、前癌病変又はそれらが疑われる所見がある患者<br>(12) その他、治験責任（分担）医師がエムドゲイン®ゲルの使用が不適当と判断した、又は本治験の対象として不適当と判断した患者<br>更に、以下の基準に一つでも当てはまる歯は評価歯から除外した<br>(13) 歯周組織の治癒に影響を及ぼす可能性のある辺縁性歯周炎以外の疾患（根尖性歯周炎、歯根破折等）を合併している歯<br>(14) 手術後 36 週以内に有効性又は安全性の評価に影響を及ぼす治療を行うことが予想される歯<br>(15) 臨床的アタッチメントレベルの正確な測定に支障を来たす補綴物等が存在している歯<br>(16) 骨補填材が必要と判断される、又は術後に歯肉弁の著しい陥凹が予想される骨欠損形態である歯<br>(17) KCB-1D 実薬を投与されたことがある、又は歯周組織再生療法を受けたことがある歯 |

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（3/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数 | 1. 計画時目標被験者数：KCB-1D 群 100 名､EMD 群 100 名、FOP 群 40 名、計 240 名<br>2. 本登録被験者数：KCB-1D 群 115 名､EMD 群 116 名、FOP 群 43 名、計 274 名<br>3. 試験治療完了被験者数：KCB-1D 群 111 名､EMD 群 113 名、FOP 群 43 名、計 267 名<br>4. 有効性解析対象集団：<br>(1) FAS：KCB-1D 群 110 名､EMD 群 112 名、FOP 群 43 名、計 265 名<br>(2) PPS：KCB-1D 群 108 名､EMD 群 109 名、FOP 群 43 名、計 260 名<br>5. 安全性解析対象集団：KCB-1D 群 111 名､EMD 群 113 名、FOP 群 43 名、計 267 名 |
| 治験薬 | 1. 被験薬：KCB-1D［トラフェルミン（遺伝子組換え）］<br>1 シリンジ 0.4 mL 中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.2 mg（144 万国際標準単位）を含有<br>2. 対照治療：エムドゲイン®ゲル<br>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 |
| 投与量・投与方法 | フラップ手術時に、対象となる歯周組織欠損部に治験薬を適量塗布した。 |
| 投与期間 | 1 日間（単回投与） |
| 併用療法・併用薬 | 1. 併用禁止薬<br>ビスホスホネート系薬剤は手術 36 週後まで使用しないこととした。<br>2. 併用禁止療法<br>KCB-1D 群及び EMD 群は治験薬投与歯及び隣接歯、FOP 群は評価歯及び隣接歯に対して、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす処置は手術 36 週後まで行わないこととした。 |
| 観察・検査項目 | 1. 歯槽骨の高さ（X 線写真撮影）<br>2. 歯周組織検査（臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、歯の動揺度、プラーク指数）<br>3. 口腔内所見（自覚症状・他覚所見）の観察（評価部位所見の調査を含む）<br>4. 全身所見（自覚症状・他覚所見）の観察<br>5. 臨床検査<br>6. 血清中抗 KCB-1 抗体 |

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（4/6）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>

**観察・検査スケジュール**

<table>
<tr><th rowspan="2">実施時期<br>実施項目</th><th rowspan="2">仮登録前</th><th rowspan="2">仮登録</th><th rowspan="2">本登録前検査</th><th rowspan="2">本登録</th><th rowspan="2">手術日</th><th colspan="7">手術後観察期間</th></tr>
<tr><th>1日後</th><th>1週後</th><th>2週後</th><th>4週後</th><th>12週後</th><th>24週後</th><th>36週後</th></tr>
<tr><td>同意説明・取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景調査</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>仮登録用紙の FAX</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔内診断</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清中抗 KCB-1 抗体</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>△</td><td></td><td></td><td>△</td><td>△</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧測定</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>歯周組織検査</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>X 線写真撮影</td><td></td><td></td><td>◎</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>本登録用紙の FAX</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全身所見の調査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>口腔内所見の調査</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>手術（治験薬投与）<br>結果連絡</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="12">有害事象の観察期間</td></tr>
<tr><td colspan="5">特定歯の異常所見、異常増生、死亡及び悪性腫瘍</td><td>←</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>→</td></tr>
<tr><td colspan="5">その他</td><td>←</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>→</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

△：KCB-1D 群のみで実施した<br>
○：臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、動揺度及び角化歯肉幅のみ測定した<br>
◎：手術が本登録前 X 線写真撮影日から 30 日以内に行えない場合は、手術前 30 日以内に再度、X 線写真を撮影した

</td></tr>
<tr><td>評価項目及び評価基準</td><td>1. 有効性の主要評価項目<br>手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量<br>2. 有効性の副次的評価項目<br>(1) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加率<br>(2) 新生歯槽骨の増加量及び増加率の経時変化<br>(3) 手術 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量、プロービングポケットデプスの減少量、辺縁歯肉の退縮量の変化量<br>(4) 臨床的アタッチメントの獲得量、プロービングポケットデプスの減少量、辺縁歯肉の退縮量の変化量の経時変化<br>3. 安全性の評価項目<br>(1) 有害事象及び副作用発現の有無<br>(2) 血清中抗 KCB-1 抗体（KCB-1D 群のみで実施）</td></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>1. 人口統計学的及び他の基準値の特性<br>安全性解析対象集団、FAS、PPS を対象に計量値は基本統計量、計数値は頻度をそれぞれ求め、治療群間の比較可能性を検討した。</td></tr>
</table>

**表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（5/6）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析 | 2. 有効性に関する解析<br>(1) 主要評価項目：手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量<br>KCB-1D の EMD に対する非劣性の主たる解析は PPS を対象とした。<br>治療群別に PPS での手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の値を集計し、平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）の 95%信頼区間を示した。95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである-0.30 mm 以上の場合、EMD に対する KCB-1D の非劣性が検証されたと判断した。<br>また、非劣性が検証された場合に限り優越性を検討する計画とした。優越性の解析は FAS を対象とし、平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）の 95%信頼区間の下限値が 0 mm より大きいとき、優越性が認められたと判断した。<br>(2) 副次的評価項目<br>1) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加率、臨床的アタッチメントの獲得量、プロービングポケットデプスの減少量、辺縁歯肉の退縮量の変化量<br>治療群別に FAS での手術 36 週後の値を集計した。また、平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）の 95%信頼区間を示した。<br>2) 新生歯槽骨の増加量、新生歯槽骨の増加率、臨床的アタッチメントの獲得量、プロービングポケットデプスの減少量、辺縁歯肉の退縮量の変化量の経時変化<br>治療群別に FAS での手術 12、24、36 週後の値を集計した。また、経時測定型分散分析を実施し、平均値の群間差（KCB-1D 群-EMD 群）の 95%信頼区間を示した。<br>3. 安全性に関する解析<br>安全性解析対象集団を解析対象とし、治療群別に集計・解析した。<br>(1) 有害事象<br>事象名（医師記載及び MedDRA/J PT）、程度、重篤度、処置の内容、転帰状況及び治験薬との因果関係を一覧表に要約するとともに、SOC 又は PT 別に発現被験者数（割合）を、程度別又は因果関係別に発現件数を集計した。<br>(2) 臨床検査に関する解析<br>被験者ごとの個々の異常値を一覧表にまとめ､時点ごとに計量値は基本統計量、異常値を示した被験者数を求め、定性値（-、±、+など）はクロス表を作成した。また、個々の被験者の変化を検討するために、手術前を基準に手術後の各時点について計量値は散布図を作成し､計数値はクロス表を作成した｡｢医薬品等の副作用の重篤度分類基準について｣による分類可能な項目では、グレードについて同様にクロス表を作成した。<br>(3) 血清中抗 KCB-1 抗体（KCB-1D 群のみ）<br>一覧表に要約した。 |

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（6/6）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 医学専門家 | [redacted]（[redacted]） |
| 治験実施医療機関 | [redacted]他、計 15 医療機関 15 診療科 |
| 治験責任医師 | [redacted]（[redacted]）他 |
| 治験実施期間 | 2012 年 10 月 [redacted] 日（第 1 被験者本登録日）～<br>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日） |

2. 試験成績

(1) 治験対象集団

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。患者本人から文書同意を取得した 321 名のうち、本登録した 274 名に試験治療が無作為に割り付けられた（KCB-1D 群 115 名、EMD 群 116 名、FOP 群 43 名）。本登録後、試験治療完了前に中止となった 7 名を除く KCB-1D 群 111 名、EMD 群 113 名、FOP 群 43 名、計 267 名に試験治療が実施された。試験治療完了前に中止となった 7 名の中止理由の内訳は、選択基準抵触 6 名、治験薬不備 1 名であった。

試験治療が実施された 267 名のうち、観察期間中に中止となった 4 名を除く KCB-1D 群 111 名、EMD 群 109 名、FOP 群 43 名、計 263 名が治験を完了した。観察期間中に中止となった 4 名の中止理由の内訳は、同意撤回 1 名、有害事象 1 名、有害事象の発現による治療方針の変更 2 名であった。

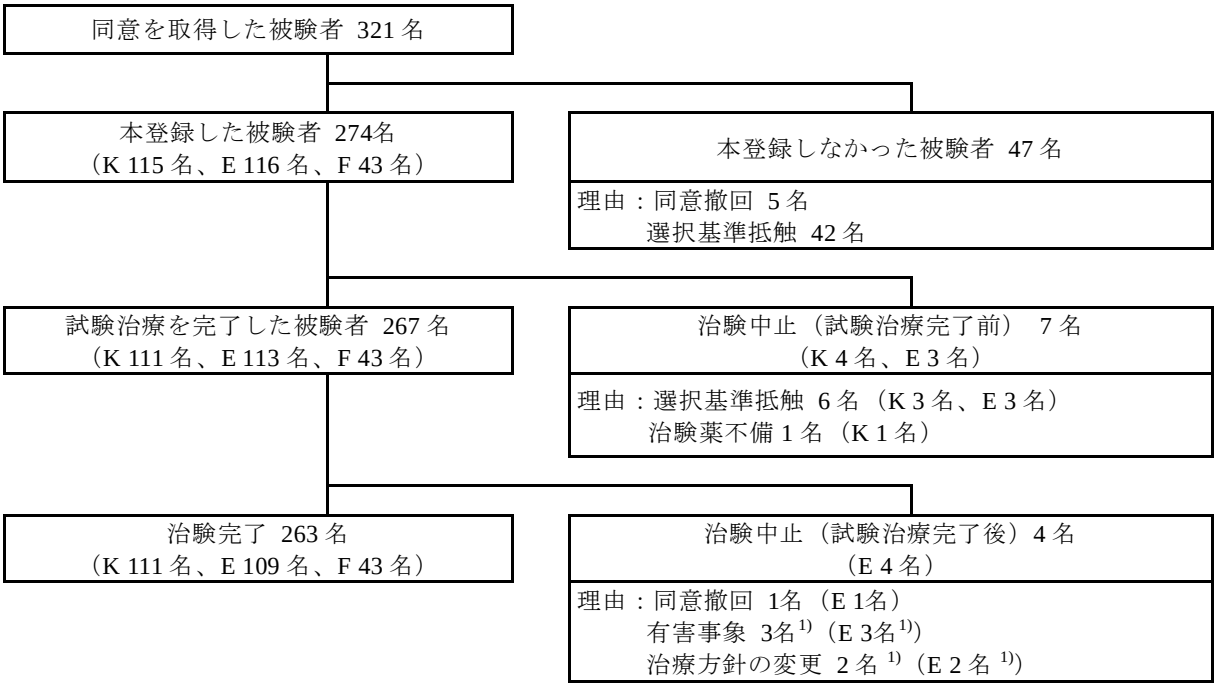



図 2.7.6.6-1 被験者の内訳

1) 2 名の被験者で 2 つの中止理由があった

K：KCB-1D 群、E：EMD 群、F：FOP 群

Source：5.3.5.1-4 図 10.1-1、表 14.0-1～表 14.0-3、付録 16.2.1

2) 被験者の取扱い

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.6.6-2 に示す。

本登録被験者 274 名のうち、FAS は KCB-1D 群 110 名、EMD 群 112 名、FOP 群 43 名、計 265 名であった。FAS から除外した KCB-1D 群 5 名、EMD 群 4 名、計 9 名の除外理由の内訳は、試験治療未完了 7 名、中止による全時点の新生歯槽骨の増加量欠測（不完全例 1）1 名、併用禁止療法実施による全時点の新生歯槽骨の増加量使用不可（不完全例 2）1 名であった。

PPS は KCB-1D 群 108 名、EMD 群 109 名、FOP 群 43 名、計 260 名であった。PPS から除外した KCB-1D 群 2 名、EMD 群 3 名、計 5 名の除外理由の内訳は、中止による手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量欠測（不完全例 3）3 名、X 線写真評価不能による手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量欠測（不完全例 3）1 名、手術 36 週後の X 線写真撮影日の許容範囲逸脱（不完全例 4）1 名であった。

安全性の解析は、試験治療を完了した全被験者 267 名（KCB-1D 群 111 名、EMD 群 113 名、FOP 群 43 名）を対象とした。

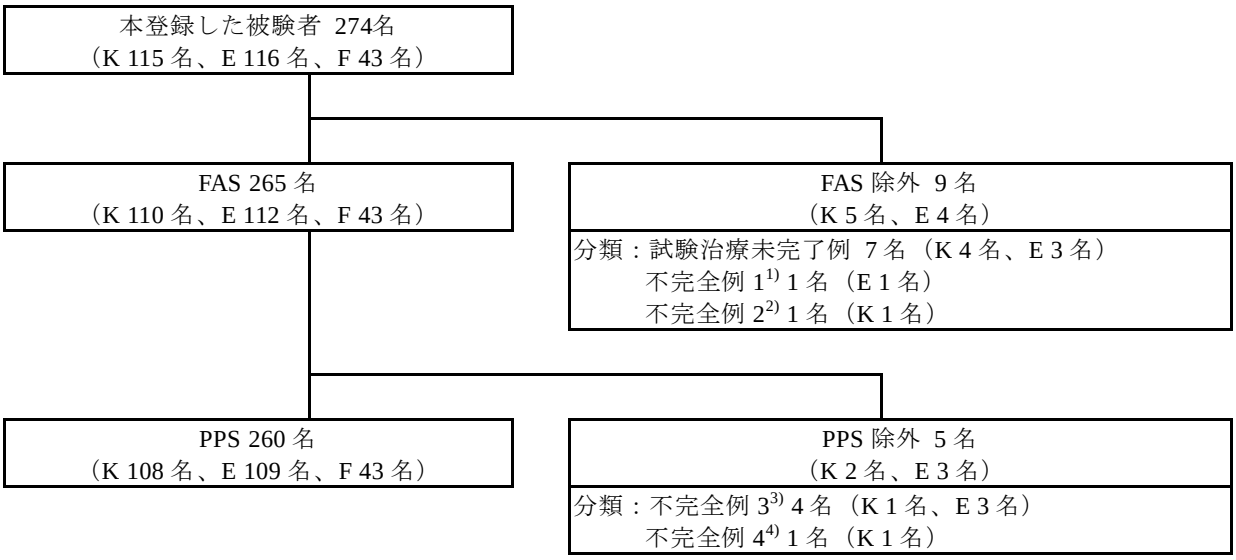



**図 2.7.6.6-2 有効性解析対象集団の構成**

1) 全時点の新生歯槽骨の増加量が欠測
2) 全時点の新生歯槽骨の増加量が併用禁止療法の実施により使用不可
3) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の有効性データが欠測
4) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の算出に用いる X 線写真の撮影日が許容範囲を逸脱

K：KCB-1D 群、E：EMD 群、F：FOP 群

Source：5.3.5.1-4 表 14.0-4、付録 16.2.3a

3) 治療の遵守/曝露

FAS の全被験者に対してウィドマン改良フラップ手術に準じて手術が行われ、KCB-1D 群及び EMD 群の全被験者に、割り付けられた治験薬が投与された。

また、FAS の KCB-1D 群の全被験者に、調製後速やかに治験薬が投与され、調製から投与までの時間は、治験薬の安定性が保証された 12 時間以内であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性について、計数値の頻度及び計量値の基本統計量を表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示す。

PPS での手術時の調査項目について、骨欠損形態/骨壁数の区分での被験者数に対する割合を比較すると、EMD 群に対して KCB-1D 群は 2 壁性の割合が低く、2・3 壁性の割合が高かった。なお、評価の対象となる骨欠損の深さの区分で被験者数に対する割合を比較すると、KCB-1D 群と EMD 群は同程度であり、評価の対象となる骨欠損の深さ（平均値±標準偏差）は、KCB-1D 群 5.6 ± 1.44 mm、EMD 群 5.8 ± 1.64 mm であった。

また、PPS での手術前プロービングポケットデプスの区分での被験者数に対する割合を比較すると、KCB-1D 群と EMD 群は同程度であり、プロービングポケットデプス（平均値±標準偏差）は KCB-1D 群 6.8 ± 1.16 mm、EMD 群 6.9 ± 1.21 mm であった。

**表 2.7.6.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（PPS）（1/2）**

| 項目 | | 治療群 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | FOP | EMD | KCB-1D |
| 総被験者数 | | 43 | 109 | 108 |
| 性別 | 男性 | 18（41.9） | 39（35.8） | 40（37.0） |
| | 女性 | 25（58.1） | 70（64.2） | 68（63.0） |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | 32（74.4） | 82（75.2） | 76（70.4） |
| | 65 歳 <= | 11（25.6） | 27（24.8） | 32（29.6） |
| 後期高齢者・非後期高齢者区分 | < 75 歳 | 40（93.0） | 108（99.1） | 105（97.2） |
| | 75 歳 <= | 3（7.0） | 1（0.9） | 3（2.8） |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | 30（69.8） | 84（77.1） | 91（84.3） |
| | 失活 | 13（30.2） | 25（22.9） | 17（15.7） |
| | 不明 | 0（0.0） | 0（0.0） | 0（0.0） |
| 手術前のX 線写真上の骨欠損深さの区分 | < 4 mm | 6（14.0） | 19（17.4） | 17（15.7） |
| | 4 mm <= < 5 mm | 12（27.9） | 21（19.3） | 24（22.2） |
| | 5 mm <= < 6 mm | 8（18.6） | 23（21.1） | 21（19.4） |
| | 6 mm <= < 7 mm | 8（18.6） | 23（21.1） | 23（21.3） |
| | 7 mm <= | 8（18.6） | 23（21.1） | 23（21.3） |
| 合併症の有無 | なし | 23（53.5） | 42（38.5） | 37（34.3） |
| | あり | 20（46.5） | 67（61.5） | 71（65.7） |
| 喫煙の有無 | なし | 38（88.4） | 95（87.2） | 91（84.3） |
| | あり | 5（11.6） | 14（12.8） | 17（15.7） |
| 評価歯の区分（歯種類） | 前歯 | 8（18.6） | 22（20.2） | 23（21.3） |
| | 小臼歯 | 17（39.5） | 41（37.6） | 40（37.0） |
| | 大臼歯 | 18（41.9） | 46（42.2） | 45（41.7） |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | 10（23.3） | 38（34.9） | 28（25.9） |
| | 3 壁性 | 17（39.5） | 34（31.2） | 39（36.1） |
| | 2・3 壁性 | 12（27.9） | 22（20.2） | 38（35.2） |
| | その他 1) | 4（9.3） | 15（13.8） | 3（2.8） |

（）内は各治療群の総被験者数に対する割合（%）を示す
1) 1 壁性骨欠損、4 壁性骨欠損及び 1 壁性又は 4 壁性が混在する骨欠損
Source：5.3.5.1-4 表 14.1-5、表 14.1-7

## 表 2.7.6.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値）（PPS）（2/2）

| 項目 | | 治療群 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | FOP | EMD | KCB-1D |
| 総被験者数 | | 43 | 109 | 108 |
| 治験薬投与歯数（歯） | 1 歯 | 0（0.0） | 71（65.1） | 69（63.9） |
| | 2 歯 | 0（0.0） | 15（13.8） | 19（17.6） |
| | 3 歯 | 0（0.0） | 11（10.1） | 12（11.1） |
| | 4 歯 | 0（0.0） | 10（9.2） | 6（5.6） |
| | 5 歯 <= | 0（0.0） | 2（1.8） | 2（1.9） |
| 手術前の歯肉出血指数 | -（なし） | 9（20.9） | 36（33.0） | 40（37.0） |
| | +（あり） | 34（79.1） | 73（67.0） | 68（63.0） |
| 手術前の歯肉炎指数 | 0（正常歯肉） | 17（39.5） | 45（41.3） | 45（41.7） |
| | 1（軽度の炎症） | 12（27.9） | 21（19.3） | 25（23.1） |
| | 2（中等度の炎症） | 14（32.6） | 42（38.5） | 38（35.2） |
| | 3（高度の炎症） | 0（0.0） | 1（0.9） | 0（0.0） |
| 手術前の動揺度 | 0（生理的動揺） | 34（79.1） | 81（74.3） | 74（68.5） |
| | 1（軽度の動揺） | 7（16.3） | 20（18.3） | 30（27.8） |
| | 2（中等度の動揺） | 2（4.7） | 8（7.3） | 4（3.7） |
| | 3（高度の動揺） | 0（0.0） | 0（0.0） | 0（0.0） |
| 手術前のプラーク指数 | 0（プラークなし） | 28（65.1） | 66（60.6） | 67（62.0） |
| | 1（プローブに付着） | 13（30.2） | 39（35.8） | 39（36.1） |
| | 2（肉眼で確認） | 2（4.7） | 4（3.7） | 2（1.9） |
| | 3（多量の付着） | 0（0.0） | 0（0.0） | 0（0.0） |

（）内は各治療群の総被験者数に対する割合（%）を示す
1) 1 壁性骨欠損、4 壁性骨欠損及び 1 壁性又は 4 壁性が混在する骨欠損
Source：5.3.5.1-4 表 14.1-5、表 14.1-7

## 表 2.7.6.6-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値）（PPS）

| 項目 | | 治療群 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | FOP | EMD | KCB-1D |
| 総被験者数 | | 43 | 109 | 108 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 55.2 | 54.9 | 56.4 |
| | 標準偏差 | 12.28 | 12.15 | 12.25 |
| | 最大値 | 78 | 78 | 79 |
| | 75%点 | 65.0 | 64.0 | 66.0 |
| | 中央値 | 57.0 | 56.0 | 59.0 |
| | 25%点 | 44.0 | 47.0 | 48.0 |
| | 最小値 | 35 | 24 | 26 |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.40 | 23.02 | 22.42 |
| | 標準偏差 | 2.648 | 3.534 | 3.229 |
| | 最大値 | 28.4 | 42.5 | 34.0 |
| | 75%点 | 24.31 | 24.80 | 24.36 |
| | 中央値 | 21.95 | 22.60 | 22.06 |
| | 25%点 | 20.53 | 20.64 | 20.02 |
| | 最小値 | 17.6 | 17.9 | 16.5 |
| 手術時の骨欠損深さ（mm） | 平均値 | 5.6 | 5.8 | 5.6 |
| | 標準偏差 | 1.40 | 1.64 | 1.44 |
| | 最大値 | 10 | 11 | 10 |
| | 75%点 | 6.0 | 7.0 | 6.0 |
| | 中央値 | 5.0 | 6.0 | 5.0 |
| | 25%点 | 4.0 | 5.0 | 4.0 |
| | 最小値 | 4 | 3 | 4 |
| 手術前のプロービングポケットデプス（mm） | 平均値 | 7.0 | 6.9 | 6.8 |
| | 標準偏差 | 1.08 | 1.21 | 1.16 |
| | 最大値 | 9 | 12 | 12 |
| | 75%点 | 8.0 | 7.0 | 7.0 |
| | 中央値 | 7.0 | 7.0 | 6.0 |
| | 25%点 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 最小値 | 6 | 6 | 6 |
| 手術前の臨床的アタッチメントレベル（mm） | 平均値 | 8.7 | 9.0 | 8.6 |
| | 標準偏差 | 2.63 | 2.54 | 2.32 |
| | 最大値 | 15 | 15 | 16 |
| | 75%点 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| | 中央値 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| | 25%点 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| | 最小値 | 6 | 5 | 3 |
| 手術前の角化歯肉幅（mm） | 平均値 | 4.5 | 4.6 | 4.5 |
| | 標準偏差 | 1.91 | 2.08 | 1.76 |
| | 最大値 | 12 | 11 | 10 |
| | 75%点 | 5.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 中央値 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| | 25%点 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| | 最小値 | 2 | 1 | 1 |

Source：5.3.5.1-4 表 14.1-6、表 14.1-8

(3) 有効性の結果

主要評価項目での非劣性の解析の主たる解析対象集団は PPS とし、主要評価項目での優越性の解析を含め、その他の有効性評価項目の主たる解析対象集団は FAS として実施した。

FAS の解析では欠測値を LOCF により補完した。

1) 主要評価項目：手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量

A) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量

PPS での平均値（95%信頼区間）は、KCB-1D 群 1.927（1.6615 - 2.1920）mm、EMD 群 1.359（1.0683 - 1.6495）mm であった（表 2.7.6.6-4）。また、EMD 群の平均値は FOP 群の平均値より大きく（それぞれ 1.359 mm、0.676 mm）、平均値の差（EMD 群-FOP 群）は非劣性マージンである 0.30 mm を上回った。更に、EMD 群の平均値の 95%信頼区間の下限値が FOP 群の平均値より大きかったことから、本治験は分析感度を有していたと判断した。

FAS でも PPS と同様の結果であった。

**表 2.7.6.6-4 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量**

| 解析対象集団 | 治療群 | 被験者数 | 基本統計量（mm） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 | 平均値の95%信頼区間 |
| PPS | FOP | 43 | 0.676 | 1.0530 | -1.77 | -0.140 | 0.786 | 1.474 | 3.18 | 0.3519 - 1.0001 |
| | EMD | 109 | 1.359 | 1.5306 | -1.70 | 0.248 | 1.083 | 2.451 | 6.43 | 1.0683 - 1.6495 |
| | KCB-1D | 108 | 1.927 | 1.3904 | -1.10 | 0.895 | 1.944 | 2.741 | 5.41 | 1.6615 - 2.1920 |
| FAS | FOP | 43 | 0.676 | 1.0530 | -1.77 | -0.140 | 0.786 | 1.474 | 3.18 | 0.3519 - 1.0001 |
| | EMD | 112 | 1.341 | 1.5144 | -1.70 | 0.269 | 1.072 | 2.417 | 6.43 | 1.0571 - 1.6242 |
| | KCB-1D | 110 | 1.945 | 1.4099 | -1.10 | 0.909 | 1.944 | 2.748 | 5.41 | 1.6787 - 2.2116 |

FAS：LOCF に基づき欠測値を補完
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-1、表 14.2-2

B) EMD に対する KCB-1D の非劣性の解析

PPS を対象に EMD に対する KCB-1D の非劣性を解析した結果を表 2.7.6.6-5 に示す。

手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.568（0.1764 - 0.9592）mm であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとして事前に設定した-0.30 mm より大きいことから、EMD に対する KCB-1D の非劣性が検証された。

表 2.7.6.6-5 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の非劣性解析（PPS）

| 治療群 | 被験者数 | 平均値 | 等分散性の F 検定 | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | Student の t 検定# | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | F 値 | P 値 | 平均値の差（95%信頼区間） | t 値 | 上側 P 値 |
| FOP | 43 | 0.676 | - | - | - | - | - |
| EMD | 109 | 1.359 | - | - | - | - | - |
| KCB-1D | 108 | 1.927 | 1.212 | 0.321 | 0.568（0.1764 - 0.9592） | 4.370 | < 0.001 |

単位：mm
# 帰無仮説 $H_0$：$\delta_{KCB\text{-}1D} \leq \delta_{EMD}$ - 0.30 に対して、Student の t 検定に準じて算定
$\delta_{KCB\text{-}1D}$ 及び $\delta_{EMD}$ は、KCB-1D 群及び EMD 群の手術前から手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の母平均
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-3

また、PPS での解析結果の頑健性を確認するために、FAS を対象とした解析も実施した。FAS での手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値（95%信頼区間）は、KCB-1D 群 1.945（1.6787 - 2.2116）mm、EMD 群 1.341（1.0571 - 1.6242）mm、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.605（0.2173 - 0.9917）mm であり、PPS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-4）。

C) EMD に対する KCB-1D の優越性の解析

EMD に対する KCB-1D の非劣性が認められたことから、EMD に対する KCB-1D の優越性を検討した。FAS での結果を表 2.7.6.6-6 に示す。

FAS での手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値（95%信頼区間）は、KCB-1D 群 1.945（1.6787 - 2.2116）mm、EMD 群 1.341（1.0571 - 1.6242）mm、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の差（95%信頼区間）は 0.605（0.2173 - 0.9917）mm であり、EMD に対する KCB-1D の優越性が認められた。

表 2.7.6.6-6 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の優越性解析（FAS、LOCF）

| 治療群 | 被験者数 | 平均値 | 等分散性の F 検定 | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | Student の t 検定# | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | F 値 | P 値 | 平均値の差（95%信頼区間） | t 値 | P 値 |
| FOP | 43 | 0.676 | - | - | - | - | - |
| EMD | 112 | 1.341 | - | - | - | - | - |
| KCB-1D | 110 | 1.945 | 1.154 | 0.455 | 0.605（0.2173 - 0.9917） | 3.077 | 0.002 |

単位：mm
# 帰無仮説 $H_0$：$\delta_{KCB\text{-}1D} = \delta_{EMD}$ に対して、Student の t 検定
$\delta_{KCB\text{-}1D}$ 及び $\delta_{EMD}$ は、KCB-1D 群及び EMD 群の手術前から手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の母平均
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-7

また、PPS での手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値（95%信頼区間）は、KCB-1D 群 1.927（1.6615 - 2.1920）mm、EMD 群 1.359（1.0683 - 1.6495）mm、KCB-1D 群と EMD 群との平均値の差（95%信頼区間）0.568（0.1764 - 0.9592）mm であり、FAS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-8）。

D) 共変量による調整

主要評価項目に対し、下記の項目による調整解析を行い、治療群の効果を検討した。

a) 手術前の X 線写真上の骨欠損の深さによる調整

手術前の X 線写真上の骨欠損の深さは、新生歯槽骨の増加量に影響を及ぼす項目と判断したため、調整解析の対象とした。手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量に対し、治療群及び手術前の X 線写真上の骨欠損の深さを共変量とした共分散分析を PPS で実施した結果、交互作用項は有意でなく（P = 0.515）（5.3.5.1-4 表 14.2-19）、手術前の X 線写真上の骨欠損の深さによる調整解析の結果は、未調整の結果と同様であった（5.3.5.1-4 表 14.2-17）。

FAS でも PPS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-18、表 14.2-20）。

b) その他の人口統計学的及び他の基準値の特性による調整

人口統計学的及び他の基準値の特性のうち KCB-1D 群と EMD 群で被験者数に対する割合が異なり、新生歯槽骨の増加量に影響を及ぼす可能性のある骨欠損形態/骨壁数の区分は、調整解析の必要がある項目と判断した。手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量に対し、骨欠損形態/骨壁数の区分を因子とした二元配置分散分析を PPS で実施した結果、治療群と骨欠損形態/骨壁数の区分の交互作用項は有意でなかった（P = 0.283）（5.3.5.1-4 表 14.2-21）。調整解析の結果は、未調整の解析と同様であり、KCB-1D 群と EMD 群での被験者数に対する割合の違いが、結果に影響していないことを確認した。

FAS でも PPS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-22）。

E) 部分集団の検討

人口統計学的及び他の基準値の特性項目で層別し、PPS で手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の基本統計量を算出した結果を表 2.7.6.6-7 に示す。

被験者数の少ない場合を除き、いずれの部分集団でも平均値で KCB-1D 群が EMD 群を上回っていた。

## 表 2.7.6.6-7 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量：部分集団の検討（PPS）（1/2）

| 項目 | 部分集団 | 治療群 | 基本統計量（mm） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 性別 | 男性 | FOP | 18 | 0.559 | 1.1670 | -1.77 | 0.673 | 3.18 |
| | | EMD | 39 | 1.053 | 1.2977 | -1.00 | 0.617 | 3.86 |
| | | KCB-1D | 40 | 1.867 | 1.3358 | -0.52 | 1.759 | 5.00 |
| | 女性 | FOP | 25 | 0.760 | 0.9788 | -0.96 | 0.823 | 2.03 |
| | | EMD | 70 | 1.529 | 1.6300 | -1.70 | 1.168 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 68 | 1.962 | 1.4302 | -1.10 | 2.029 | 5.41 |
| 高齢者・非高齢者区分 | < 65 歳 | FOP | 32 | 0.774 | 1.0561 | -1.43 | 0.792 | 3.18 |
| | | EMD | 82 | 1.511 | 1.6347 | -1.70 | 1.157 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 76 | 2.035 | 1.4141 | -1.10 | 2.007 | 5.41 |
| | 65 歳 <= | FOP | 11 | 0.392 | 1.0391 | -1.77 | 0.681 | 1.46 |
| | | EMD | 27 | 0.896 | 1.0539 | -0.68 | 0.546 | 3.76 |
| | | KCB-1D | 32 | 1.670 | 1.3186 | -0.61 | 1.550 | 4.97 |
| 歯髄の生活/失活 | 生活 | FOP | 30 | 0.704 | 1.0911 | -1.43 | 0.733 | 3.18 |
| | | EMD | 84 | 1.316 | 1.6538 | -1.70 | 0.804 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 91 | 1.967 | 1.3977 | -0.61 | 1.907 | 5.41 |
| | 失活 | FOP | 13 | 0.611 | 0.9987 | -1.77 | 0.823 | 1.89 |
| | | EMD | 25 | 1.502 | 1.0279 | -0.22 | 1.363 | 3.19 |
| | | KCB-1D | 17 | 1.714 | 1.3722 | -1.10 | 2.286 | 3.64 |
| | 不明 | FOP | 0 | - | - | - | - | - |
| | | EMD | 0 | - | - | - | - | - |
| | | KCB-1D | 0 | - | - | - | - | - |
| 喫煙の有無 | なし | FOP | 38 | 0.690 | 1.0785 | -1.77 | 0.792 | 3.18 |
| | | EMD | 95 | 1.417 | 1.5767 | -1.70 | 1.075 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 91 | 1.975 | 1.4097 | -1.10 | 2.021 | 5.41 |
| | あり | FOP | 5 | 0.566 | 0.9304 | -0.28 | 0.109 | 1.70 |
| | | EMD | 14 | 0.965 | 1.1378 | -0.63 | 1.159 | 2.70 |
| | | KCB-1D | 17 | 1.667 | 1.2909 | -0.52 | 1.564 | 4.48 |
| 評価歯の区分（歯種） | 前歯 | FOP | 8 | 0.819 | 0.8676 | -0.55 | 1.114 | 1.70 |
| | | EMD | 22 | 1.322 | 1.2837 | -1.00 | 1.116 | 3.65 |
| | | KCB-1D | 23 | 2.155 | 1.3461 | -0.52 | 2.160 | 5.00 |
| | 小臼歯 | FOP | 17 | 0.700 | 0.8062 | -0.37 | 0.561 | 1.93 |
| | | EMD | 41 | 1.186 | 1.3877 | -0.77 | 0.900 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 40 | 1.709 | 1.2125 | -0.61 | 1.538 | 4.97 |
| | 大臼歯 | FOP | 18 | 0.589 | 1.3415 | -1.77 | 0.811 | 3.18 |
| | | EMD | 46 | 1.530 | 1.7562 | -1.70 | 1.227 | 5.96 |
| | | KCB-1D | 45 | 2.004 | 1.5543 | -1.10 | 2.038 | 5.41 |

1) FAS での中央値による区分
2) 1 壁性骨欠損、4 壁性骨欠損及び 1 壁性又は 4 壁性が混在する骨欠損
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-26

表 2.7.6.6-7 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量：部分集団の検討（PPS）（2/2）

| 項目 | 部分集団 | 治療群 | 基本統計量（mm） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 手術時の骨欠損深さの区分 [1)] | < 5.0 mm | FOP | 11 | 0.407 | 1.0280 | -0.96 | 0.245 | 1.87 |
| | | EMD | 27 | 0.941 | 1.0864 | -1.00 | 0.534 | 3.21 |
| | | KCB-1D | 29 | 1.699 | 0.9080 | 0.05 | 1.774 | 3.64 |
| | 5.0 mm <= | FOP | 32 | 0.768 | 1.0616 | -1.77 | 0.811 | 3.18 |
| | | EMD | 82 | 1.497 | 1.6332 | -1.70 | 1.137 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 79 | 2.011 | 1.5263 | -1.10 | 1.949 | 5.41 |
| 手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分 | 2 壁性 | FOP | 10 | 0.367 | 1.1264 | -1.77 | 0.611 | 1.87 |
| | | EMD | 38 | 1.644 | 1.7811 | -1.70 | 1.099 | 6.43 |
| | | KCB-1D | 28 | 1.686 | 1.1339 | -0.22 | 1.378 | 4.08 |
| | 3 壁性 | FOP | 17 | 1.062 | 1.0246 | -0.66 | 1.230 | 3.18 |
| | | EMD | 34 | 1.285 | 1.4923 | -1.00 | 1.204 | 5.67 |
| | | KCB-1D | 39 | 2.100 | 1.5113 | -1.10 | 2.160 | 5.41 |
| | 2･3 壁性 | FOP | 12 | 0.234 | 0.9100 | -1.43 | 0.323 | 1.47 |
| | | EMD | 22 | 0.906 | 1.2459 | -0.77 | 0.576 | 3.86 |
| | | KCB-1D | 38 | 1.919 | 1.4168 | -0.52 | 1.928 | 5.00 |
| | その他 [2)] | FOP | 4 | 1.131 | 0.9282 | -0.02 | 1.308 | 1.93 |
| | | EMD | 15 | 1.467 | 1.2424 | -0.70 | 1.170 | 3.83 |
| | | KCB-1D | 3 | 2.014 | 2.0324 | -0.29 | 2.770 | 3.56 |

1) FAS での中央値による区分
2) 1 壁性骨欠損、4 壁性骨欠損及び 1 壁性又は 4 壁性が混在する骨欠損
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-26

2) 副次的評価項目

A) 新生歯槽骨の増加量の経時変化

FAS での新生歯槽骨の増加量の経時変化を表 2.7.6.6-8 に示す。

KCB-1D 群と EMD 群ともに新生歯槽骨の増加量の平均値が経時的に増加した。また、経時測定型分散分析の結果、治療群と観察時点の交互作用項が有意であり（P = 0.023）（5.3.5.1-4 表 14.2-14）、KCB-1D 群と EMD 群の平均値の差は手術 36 週後まで経時的に大きくなった。

PPS でも FAS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-15）。

表 2.7.6.6-8 新生歯槽骨の増加量の経時変化（FAS、LOCF）

| 観察時点 | 治療群 | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 手術 12 週後 | FOP | 43 | 0.274 | 0.7727 | -0.83 | -0.231 | 0.159 | 0.678 | 3.14 |
| | EMD | 110 | 0.316 | 0.9014 | -1.27 | -0.315 | 0.145 | 0.710 | 2.89 |
| | KCB-1D | 110 | 0.498 | 0.9467 | -1.90 | -0.047 | 0.312 | 0.918 | 3.40 |
| 手術 24 週後 | FOP | 43 | 0.633 | 0.9844 | -0.69 | -0.189 | 0.486 | 1.344 | 3.40 |
| | EMD | 112 | 0.956 | 1.3181 | -1.95 | 0.152 | 0.672 | 1.597 | 5.89 |
| | KCB-1D | 110 | 1.316 | 1.2329 | -1.08 | 0.412 | 1.163 | 2.100 | 4.91 |
| 手術 36 週後 | FOP | 43 | 0.676 | 1.0530 | -1.77 | -0.140 | 0.786 | 1.474 | 3.18 |
| | EMD | 112 | 1.341 | 1.5144 | -1.70 | 0.269 | 1.072 | 2.417 | 6.43 |
| | KCB-1D | 110 | 1.945 | 1.4099 | -1.10 | 0.909 | 1.944 | 2.748 | 5.41 |

単位：mm
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-13

B) その他の副次的評価項目

FAS でのその他の副次的評価項目の結果を表 2.7.6.6-9～表 2.7.6.6-12 示す。

なお、PPS でも FAS と同様の結果であった（5.3.5.1-4 表 14.2-15、表 14.2-16）。

a) 新生歯槽骨の増加率

KCB-1D 群と EMD 群ともに新生歯槽骨の増加率の平均値が経時的に増加した。また、経時測定型分散分析を実施した結果、治療群と観察時点の交互作用項が有意であり（P = 0.018）（5.3.5.1-4 表 14.2-14）、KCB-1D 群と EMD 群の平均値の差は手術 36 週後まで経時的に大きくなった。

表 2.7.6.6-9 新生歯槽骨の増加率の経時変化（FAS、LOCF）

| 観察時点 | 治療群 | 被験者数 | 基本統計量 | | | | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| 12 週後 | FOP | 42 | 4.621 | 13.4055 | -22.19 | 3.381 | 40.83 | - | - |
| | EMD | 110 | 4.634 | 15.3755 | -26.58 | 2.430 | 67.46 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 7.952 | 16.2343 | -32.19 | 5.751 | 54.70 | - | - |
| 24 週後 | FOP | 42 | 11.707 | 17.3369 | -16.24 | 10.776 | 55.11 | - | - |
| | EMD | 112 | 16.149 | 22.6552 | -50.34 | 11.716 | 84.20 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 22.726 | 20.7774 | -25.67 | 20.955 | 71.19 | - | - |
| 36 週後 | FOP | 42 | 13.301 | 20.6043 | -28.15 | 14.147 | 56.95 | - | - |
| | EMD | 112 | 23.286 | 25.1110 | -43.75 | 19.053 | 99.14 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 34.369 | 24.4158 | -28.88 | 34.360 | 99.77 | 11.083 | 4.5304 - 17.6359 |

単位：%
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-11、表 14.2-13

b) 臨床的アタッチメントの獲得量

各観察時点の平均値から、KCB-1D 群と EMD 群ともに手術 12 週後には臨床的アタッチメントの獲得が認められ、手術 12 週後で認められた両群間の差は、手術 36 週後まで維持されたと考えた。

表 2.7.6.6-10 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化（FAS、LOCF）

| 観察時点 | 治療群 | 被験者数 | 基本統計量 | | | | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| 12 週後 | FOP | 43 | 1.4 | 1.14 | 0 | 1.0 | 4 | - | - |
| | EMD | 112 | 2.0 | 1.40 | -1 | 2.0 | 6 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | 2.3 | 1.40 | -2 | 2.0 | 6 | - | - |
| 24 週後 | FOP | 43 | 1.7 | 1.19 | 0 | 2.0 | 4 | - | - |
| | EMD | 112 | 2.1 | 1.39 | -1 | 2.0 | 5 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | 2.6 | 1.34 | -2 | 3.0 | 6 | - | - |
| 36 週後 | FOP | 43 | 1.7 | 1.39 | -1 | 2.0 | 4 | - | - |
| | EMD | 112 | 2.3 | 1.51 | -1 | 2.0 | 6 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | 2.7 | 1.29 | 0 | 3.0 | 7 | 0.4 | 0.03 - 0.78 |

単位：mm
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-11、表 14.2-13

c) プロービングポケットデプスの減少量

各観察時点の平均値から、KCB-1D 群と EMD 群ともに、フラップ手術により手術 12 週後にプロービングポケットデプスが減少し、手術 36 週後まで同程度で推移したと考えた。

表 2.7.6.6-11 プロービングポケットデプスの減少量の経時変化（FAS、LOCF）

| 観察時点 | 治療群 | 被験者数 | 基本統計量 | | | | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| 12 週後 | FOP | 43 | 2.7 | 1.15 | 1 | 3.0 | 6 | - | - |
| | EMD | 112 | 3.0 | 1.34 | -1 | 3.0 | 7 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 3.0 | 1.46 | -2 | 3.0 | 9 | - | - |
| 24 週後 | FOP | 43 | 3.1 | 1.31 | 1 | 3.0 | 6 | - | - |
| | EMD | 112 | 3.2 | 1.38 | 0 | 3.0 | 8 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 3.2 | 1.45 | -2 | 3.0 | 9 | - | - |
| 36 週後 | FOP | 43 | 3.2 | 1.34 | 1 | 3.0 | 6 | - | - |
| | EMD | 112 | 3.3 | 1.44 | 1 | 3.0 | 9 | - | - |
| | KCB-1D | 110 | 3.3 | 1.45 | 0 | 3.0 | 10 | 0.0 | -0.39 - 0.37 |

単位：mm
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-11、表 14.2-13

d) 辺縁歯肉の退縮量の変化量

各観察時点の平均値から、KCB-1D 群と EMD 群ともに手術 12 週後で認められた歯肉退縮が手術 36 週後まで維持されたと考えた。

表 2.7.6.6-12 辺縁歯肉の退縮量の変化量の経時変化（FAS、LOCF）

| 観察時点 | 治療群 | 被験者数 | 基本統計量 | | | | | 群間差（KCB-1D 群-EMD 群） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 平均値の差 | 95%信頼区間 |
| 12 週後 | FOP | 43 | -1.3 | 1.35 | -4 | -1.0 | 1 | - | - |
| | EMD | 112 | -1.0 | 1.12 | -5 | -1.0 | 2 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | -0.6 | 1.01 | -4 | 0.0 | 1 | - | - |
| 24 週後 | FOP | 43 | -1.4 | 1.20 | -5 | -1.0 | 0 | - | - |
| | EMD | 112 | -1.1 | 1.19 | -6 | -1.0 | 1 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | -0.7 | 1.08 | -5 | -1.0 | 2 | - | - |
| 36 週後 | FOP | 43 | -1.5 | 1.20 | -5 | -1.0 | 0 | - | - |
| | EMD | 112 | -1.0 | 1.25 | -5 | -1.0 | 4 | - | - |
| | KCB-1D | 109 | -0.6 | 1.11 | -4 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.10 - 0.73 |

単位：mm
Source：5.3.5.1-4 表 14.2-11、表 14.2-13

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

A) 有害事象及び副作用の発現の有無

有害事象及び副作用の発現の有無を表 2.7.6.6-13 に示す。

有害事象の発現割合は KCB-1D 群で 64.9%（72/111 名）、EMD 群で 74.3%（84/113 名）、FOP 群で 69.8%（30/43 名）であった。KCB-1D 群及び EMD 群で発現したすべての有害事象について、治験責任（分担）医師が治験薬との関連なしと判断したため、副作用はなかった。

**表 2.7.6.6-13 有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）**

| | 治療群 | 被験者数 | 発現被験者数 (%)[2)] | 発現割合 (%) の 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | FOP | 43 | 30 (69.8) | 53.9 - 82.8 |
| | EMD | 113 | 84 (74.3) | 65.3 - 82.1 |
| | KCB-1D | 111 | 72 (64.9) | 55.2 - 73.7 |
| 副作用 [1)] | EMD | 113 | 0 (0.0) | 0.0 - 3.2 |
| | KCB-1D | 111 | 0 (0.0) | 0.0 - 3.3 |

1) 治験薬との関連性が「関連なし」を除く有害事象
2) （）内は発現割合(%)を示す
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-6

B) 程度別の有害事象

有害事象の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.6-14 に示す。

程度別の有害事象の発現割合は、KCB-1D 群が軽度 60.4%（67/111 名）、中等度 4.5%（5/111 名）、EMD 群が軽度 68.1%（77/113 名）、中等度 6.2%（7/113 名）、FOP 群が軽度 67.4%（29/43 名）、中等度 2.3%（1/43 名）であった。いずれの治療群も高度な有害事象はなく、程度別の有害事象の発現割合に違いはなかった（5.3.5.1-4 表 14.3.1-7）。

C) 比較的よくみられる有害事象

いずれかの治療群で発現割合が 5%以上のものを比較的よくみられる有害事象と定義し、該当する有害事象を表 2.7.6.6-14 にアンダーラインで示す。

比較的よくみられる有害事象は、口内炎、尿中アルブミン陽性、尿中 β2 ミクログロブリン増加、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、尿中ブドウ糖陽性、血中ビリルビン減少、好酸球百分率増加、単球百分率増加であり、口内炎以外は臨床検査値の異常変動であった。また、該当するすべての有害事象は、治療群を問わず軽度又は中等度であり、KCB-1D 群で発現割合が一番高いものはなかった。

## 表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）（1/5）

| 治療群 | FOP | | | | EMD | | | | KCB-1D | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 43 | | | | 113 | | | | 111 | | | |
| 有害事象発現被験者数 [1)] | 30 | | | | 84 | | | | 72 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 69.8 | | | | 74.3 | | | | 64.9 | | | |
| SOC[2)] | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | |
| PT[3)] | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 眼障害 | 1 (2.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 斜視 | 1 (2.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 6 (14.0) | 0 | 0 | 10 | 11 (9.7) | 0 | 2 | 9 | 6 (5.4) | 0 | 0 | 6 |
| 上腹部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 歯組織の壊死 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 口内炎 | 4 (9.3) | 0 | 0 | 8 | 7 (6.2) | 0 | 1 | 6 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 5 (4.4) | 0 | 0 | 5 | 6 (5.4) | 0 | 0 | 7 |
| 適用部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 異常感 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 発熱 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 適用部位腫脹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 医療機器不具合 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 適用部位出血 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 免疫系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合(%)を示す
いずれかの治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象（比較的よくみられる有害事象）：アンダーラインで示した有害事象
1) 発現被験者数の合計は、有害事象を発現した被験者数を示し、発現件数の合計は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
3) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-8

## 表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）（2/5）

| 治療群 | FOP | | | | EMD | | | | KCB-1D | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 43 | | | | 113 | | | | 111 | | | |
| 有害事象発現被験者数 [1)] | 30 | | | | 84 | | | | 72 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 69.8 | | | | 74.3 | | | | 64.9 | | | |
| SOC[2)] | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | |
| PT[3)] | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (4.7) | 0 | 0 | 2 | 11 (9.7) | 0 | 0 | 11 | 4 (3.6) | 0 | 2 | 3 |
| 蜂巣炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 4 (3.5) | 0 | 0 | 4 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯髄炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 鼻炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯瘻 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (4.7) | 0 | 1 | 2 | 3 (2.7) | 0 | 1 | 4 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 損傷 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 外傷性脊椎症 | 1 (2.3) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 口腔内損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉損傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 外傷後頚部症候群 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 眼挫傷 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |

（）内は発現割合(%)を示す
いずれかの治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象（比較的よくみられる有害事象）：アンダーラインで示した有害事象
1) 発現被験者数の合計は、有害事象を発現した被験者数を示し、発現件数の合計は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
3) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-8

## 表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）（3/5）

| 治療群 | FOP | | | | EMD | | | | KCB-1D | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 43 | | | | 113 | | | | 111 | | | |
| 有害事象発現被験者数 [1)] | 30 | | | | 84 | | | | 72 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 69.8 | | | | 74.3 | | | | 64.9 | | | |
| SOC[2)] | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | |
| PT[3)] | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 30 (69.8) | 0 | 1 | 54 | 75 (66.4) | 0 | 2 | 140 | 66 (59.5) | 0 | 3 | 116 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.7) | 0 | 0 | 2 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 尿中アルブミン陽性 | 11 (25.6) | 0 | 0 | 11 | 22 (19.5) | 0 | 0 | 22 | 20 (18.0) | 0 | 0 | 20 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (4.7) | 0 | 0 | 2 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 7 (16.3) | 0 | 0 | 7 | 19 (16.8) | 0 | 0 | 19 | 9 (8.1) | 0 | 0 | 9 |
| β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 5 (11.6) | 0 | 0 | 5 | 20 (17.7) | 0 | 0 | 20 | 13 (11.7) | 0 | 0 | 13 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中コレステロール減少 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 | 4 (3.6) | 0 | 0 | 4 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 10 (8.8) | 0 | 0 | 10 | 7 (6.3) | 0 | 0 | 7 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (7.0) | 0 | 0 | 3 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 6 (5.4) | 0 | 0 | 6 |
| 血中カリウム増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 1 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中尿酸減少 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| C-反応性蛋白増加 | 8 (18.6) | 0 | 0 | 8 | 7 (6.2) | 0 | 0 | 7 | 14 (12.6) | 0 | 0 | 14 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (5.3) | 0 | 0 | 6 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 総蛋白増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.6) | 0 | 0 | 4 |

（）内は発現割合(%)を示す
いずれかの治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象（比較的よくみられる有害事象）：アンダーラインで示した有害事象
1) 発現被験者数の合計は、有害事象を発現した被験者数を示し、発現件数の合計は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
3) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-8

## 表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）（4/5）

| 治療群 | FOP | | | | EMD | | | | KCB-1D | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 43 | | | | 113 | | | | 111 | | | |
| 有害事象発現被験者数 [1)] | 30 | | | | 84 | | | | 72 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 69.8 | | | | 74.3 | | | | 64.9 | | | |
| SOC[2)] | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | |
| PT[3)] | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 臨床検査 | 30 (69.8) | 0 | 1 | 54 | 75 (66.4) | 0 | 2 | 140 | 66 (59.5) | 0 | 3 | 116 |
| 白血球数減少 | 1 (2.3) | 0 | 1 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 1 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 2 | 0 |
| 白血球数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (5.3) | 0 | 0 | 6 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 血小板数増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 好塩基球百分率増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 好酸球百分率増加 | 3 (7.0) | 0 | 0 | 3 | 9 (8.0) | 0 | 0 | 9 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 好中球百分率減少 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球百分率増加 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 単球百分率増加 | 4 (9.3) | 0 | 0 | 4 | 5 (4.4) | 0 | 0 | 5 | 7 (6.3) | 0 | 0 | 7 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (4.4) | 0 | 0 | 5 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 | 4 (3.5) | 0 | 0 | 4 | 3 (2.7) | 0 | 0 | 3 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 直腸癌 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合(%)を示す
いずれかの治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象（比較的よくみられる有害事象）：アンダーラインで示した有害事象
1) 発現被験者数の合計は、有害事象を発現した被験者数を示し、発現件数の合計は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
3) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-8

## 表 2.7.6.6-14 有害事象（安全性解析対象集団）（5/5）

| 治療群 | FOP | | | | EMD | | | | KCB-1D | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価対象被験者数 | 43 | | | | 113 | | | | 111 | | | |
| 有害事象発現被験者数 [1)] | 30 | | | | 84 | | | | 72 | | | |
| 有害事象発現被験者割合 (%) | 69.8 | | | | 74.3 | | | | 64.9 | | | |
| SOC[2)] | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | | 発現被験者数 | 程度 (件数) | | |
| PT[3)] | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 | (%) | 高度 | 中等度 | 軽度 |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 2 (1.8) | 0 | 0 | 2 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 0 |

（）内は発現割合(%)を示す
いずれかの治療群で発現割合が 5%以上であった有害事象（比較的よくみられる有害事象）：アンダーラインで示した有害事象
1) 発現被験者数の合計は、有害事象を発現した被験者数を示し、発現件数の合計は、PT ごとの発現件数の合計を示す
2) SOC ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一 SOC がある場合（PT は異なる）は 1 名として扱い、発現件数は、PT ごとの発現件数の合計を示す
3) PT ごとの発現被験者数は、同一被験者で複数の同一事象がある場合は 1 名として扱い、発現件数は発現したすべての事象を示す
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-8

D) 特定歯の有害事象

特定歯の有害事象の発現割合は、KCB-1D 群で 9.9%（11/111 名）、EMD 群で 8.0%（9/113 名）、FOP 群で 4.7%（2/43 名）であった（5.3.5.1-4 表 14.3.1-9）。

比較的よくみられる有害事象に該当する口内炎の特定歯での発現割合は、KCB-1D 群で 0.9%（1/111 名）、EMD 群で 1.8%（2/113 名）、FOP 群で 2.3%（1/43 名）であり、いずれの治療群でも発現割合に違いはなかった。

また、KCB-1D 群で発現した特定歯の有害事象はいずれも軽度なものであった。

E) 口腔内の有害事象

口腔内の有害事象の発現割合は KCB-1D 群で 11.7%（13/111 名）、EMD 群で 15.9%（18/113 名）、FOP 群で 14.0%（6/43 名）であった（5.3.5.1-4 表 14.3.1-10）。

比較的よくみられる有害事象に該当する口内炎の発現割合は、KCB-1D 群で 2.7%（3/111 名）、EMD 群で 6.2%（7/113 名）、FOP 群で 9.3%（4/43 名）であったが、いずれの治療群でも発現割合に違いはなかった。

また、KCB-1D 群で発現した口腔内の有害事象は軽度なものが多く、中等度は 1 件のみであった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A) 死亡

観察期間中に死亡は認められなかった。

B) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.6-15 に示す。

その他の重篤な有害事象は、EMD 群の 1 名に直腸癌が 1 件発現したが、治験責任医師は治験薬との関連性はないと判断した。また、他院での適切な処置により直腸癌は回復した。

**表 2.7.6.6-15 その他の重篤な有害事象の要約**

| 治療群<br>被験者 ID | 性別<br>年齢 1) | 有害事象名（PT） | 発現日 2) | 持続<br>期間 3) | 関連性 | 重症度 | 重篤度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EMD 群<br>07-26 | 男性<br>5[redacted] 歳 | β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 9 | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 9 | 7 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 直腸癌 | 115 | 60 | なし | 中等度 | 重篤 | あり | 回復 |

その他の重篤な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 1 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 1 日後として起算
-：消失していない
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-12、表 14.3.2-1

C) 他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象に該当するものを除き、治験の中止に至った有害事象を、他の重要な有害事象と定義し、その一覧を表 2.7.6.6-16 に示す。

治験の中止に至った有害事象は、EMD 群の 3 名に、歯牙損傷、歯組織の壊死、歯牙破折が各 1 件発現した。いずれも評価歯に発現した有害事象であり、有効性や安全性の評価が困難となったため中止に至った。

**表 2.7.6.6-16 他の重要な有害事象の一覧表**

| 治療群<br>被験者 ID | 性別<br>年齢 1) | 有害事象名（PT） | 発現日 2) | 持続<br>期間 3) | 関連性 | 重症度 | 重篤度 | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EMD 群<br>06-23 | 男性<br>4[redacted] 歳 | 血中カリウム増加 | 8 | 10 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | C-反応性蛋白増加 | 17 | 37 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 血中クレアチン<br>ホスホキナーゼ増加 | 25 | 29 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |
| | | 歯牙損傷 4) | 144 | - | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 未回復<br>変化なし |
| | | 歯牙損傷 4) | 144 | 43 | なし | 軽度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| EMD 群<br>10-23 | 女性<br>6[redacted] 歳 | 治癒不良 | 10 | 20 | なし | 軽度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯周炎 5) | 80 | 13 | なし | 軽度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯組織の壊死 6) | 98 | 65 | なし | 中等度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| EMD 群<br>12-05 | 男性<br>7[redacted] 歳 | 歯肉損傷 | 4 | 12 | なし | 軽度 | 非重篤 | あり | 回復 |
| | | 歯牙破折 | 29 | - | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 未回復<br>変化なし |
| | | 血中クレアチン<br>ホスホキナーゼ増加 | 29 | 43 | なし | 軽度 | 非重篤 | なし | 回復 |

他の重要な有害事象：アンダーラインで示した有害事象
1) 同意取得時点
2) 手術日から発現日までの日数。手術日を 1 日後として起算
3) 発現日から消失日までの日数。発現日を 1 日後として起算
4) 有害事象発現部位：特定歯
5) 医師記載名：P 急発
6) 医師記載名：エンドペリオ病変
-：消失していない
MedDRA/J ver.17.0
Source：5.3.5.1-4 表 14.3.1-12、表 14.3.2-2

3) 血清中抗 KCB-1 抗体

血清中抗 KCB-1 抗体の判定結果は、全時点で陰性であった（5.3.5.1-4 表 14.3.4-10）。

3. 結論

フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎を対象に、新生歯槽骨の増加量を EMD と比較することにより、KCB-1D の歯周組織再生効果及び安全性を検証することを目的とした「辺縁性歯周炎を対象とした KCB-1D のエムドゲイン®ゲルとの比較試験（第 III 相）」を実施した。

有効性では、手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、KCB-1D の EMD に対する非劣性が検証され、更に EMD に対する優越性が示された。以上より、KCB-1D の歯周組織再生効果が検証された。

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。また、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 と EMD 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。