

再審査報告書

令和 6 年 8 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リグロス歯科用液キット 600 µg リグロス歯科用液キット 1200 µg
有 効 成 分 名	トラフェルミン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	科研製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	歯周炎による歯槽骨の欠損
承 認 の 用 法 ・ 用 量	歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。
承 認 年 月 日	平成 28 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	6 年（平成 28 年 9 月 28 日～令和 4 年 9 月 27 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リグロス歯科用液キット 600 µg 及び同歯科用液キット 1200 µg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「投与部位における歯周組織の過剰増生」を「投与部位近傍の組織の過剰増生」に変更し（令和 3 年 2 月）、追加のリスク最小化活動として「医療従事者向け資材の提供」を追加した（令和 3 年 2 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	- 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進 - 投与部位近傍の組織の過剰増生	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・使用成績調査	・医療従事者向け資材の提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

リグロス歯科用液キット 600 µg/1200 µg 使用成績調査	
目的	使用実態下における歯肉剥離掻爬手術に際し、本剤の投与を受けた垂直性骨欠損を有する歯周炎の患者に対する本剤の安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進、投与部位近傍の組織の過剰増生
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	歯肉剥離掻爬手術に際し、新たに本剤投与を受けた垂直性骨欠損を有する歯周炎患者
実施期間	平成 29 年 6 月～令和 3 年 5 月
目標症例数	600 例
観察期間	本剤投与時から本剤投与 36 週後までとし、その後可能な限り 52～72 週間後まで経過観察を行う。
実施施設数	250 施設
収集症例数	1,226 症例
安全性解析対象症例数	1,225 症例
有効性解析対象症例数	858 症例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資料の概要

医療従事者向け資料	
目的	医療従事者に対して、投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進の可能性及び投与部位近傍の組織（歯槽粘膜及び頬粘膜等）の過剰増生により硬結、肥厚、腫瘍等が生じる可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し安全性の確保を図る。
安全性検討事項	投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進、投与部位近傍の組織の過剰増生
具体的な方法	・新規納入時等に、適宜歯科医師等に対し当該資料を提供することにより適正使用を図る。 ・申請者ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
実施期間	平成 28 年 12 月 1 日～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

使用成績調査における、副作用の発現状況及び安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクに関連する副作用等の発現状況は、表 5 のとおりであった。使用成績調査での副作用発現割合は 1.4%（17/1,225 例）で、承認時までの国内臨床試験の併合解析¹⁾した副作用発現割合 12.6%（54/429 例）を上回らず、副作用の種類²⁾、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項は認められなかった。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,225	
副作用発現症例数	17	
副作用発現割合	1.4%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な潜在的リスク		
投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進 ^{*1}	0	0
投与部位近傍の組織の過剰増生 ^{*2}	0	3 (0.2%)

MedDRA/J version 25.0

各リスクの MedDRA 用語の定義において、器官別大分類を SOC、基本語を PT、下層語を LLT と略す。

^{*1}SOC「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）」のうち、投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進に関連する症例

^{*2}以下のいずれかに該当し、投与部位近傍の組織の過剰増生に関連する症例

PT：「脂肪」、「軟部組織腫瘍」、「硬結」又は「肥厚」を含む事象、LLT：「筋硬結」又は「歯槽骨過形成」を含む事象

¹⁾ 国内第Ⅱ相臨床試験〔KCB-1D-01（歯周組織再生試験）、KCB-1D-02（歯周組織再生試験）〕及び国内第Ⅲ相臨床試験〔KCB-1D-03（歯周組織再生試験）、KCB-1D-04（臨床薬理試験）、KCB-1D-05（ブタ歯胚組織使用歯周組織再生用材料との比較試験）〕を併合し解析した。

²⁾ 臨床検査値については、日常診療下における調査のため、本剤投与後に発現した有害事象と考えられる臨床検査値異常あるいは他の有害事象と関連のある検査値異常が認められた場合にのみ、調査票に入力し情報収集することとしており、各症例で臨床検査が行われたかどうかの情報は収集していない。本調査で認められた有害事象 35 例のうち、臨床検査を実施した症例数は不明であるが、調査票に臨床検査値が入力された症例は 1 例もなく、臨床検査値異常と判断された有害事象はなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知³⁾・重篤 11 例 14 件、既知⁴⁾・重篤 11 例 15 件、未知・非重篤 68 例 98 件であった。また、感染症症例報告及び医薬品たるコンビネーション製品の不具合報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 75 例 112 件であり、そのうち、主な副作用⁵⁾は表 6 のとおりであった。これらの中で、本剤との関連性が高い症例の集積状況を考慮し、再審査申請後、「その他の副作用」の「歯肉腫脹」を「腫脹」へ改訂済みである（令和 6 年 1 月）。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	75	112	11	14	68	98
感染症および寄生虫症	8	8	2	2	6	6
感染	1	1	1	1	0	0
骨髓炎	2	2	1	1	1	1
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）	3	4	2	3	1	1
骨転移	1	1	1	1	0	0
悪性新生物	1	1	1	1	0	0
頭頸部癌	1	1	1	1	0	0
神経系障害	3	3	1	1	2	2
三叉神経麻痺	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	17	22	2	3	16	19
口腔内痛	2	3	2	2	1	1
口腔腫脹	5	5	1	1	4	4
筋骨格系および結合組織障害	4	4	1	1	3	3
肩回旋筋腱板症候群	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	43	56	3	4	40	52
適用部位疼痛	17	17	1	1	16	16
顔面腫脹	28	28	3	3	25	25

MedDRA/J version 25.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査では、症例登録時に本剤投与部位1箇所を評価歯・評価部位（有効性観察部位）として選定し、本剤投与36週後（最終観察時⁶⁾）の新生歯槽骨の増加率⁷⁾及び臨床的アタッチメントの獲得

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁵⁾ 重篤な副作用が 1 件以上発現したもの

⁶⁾ 本剤投与 36 週後までの観察期間で最後に観察したデータを集計

⁷⁾ 新生歯槽骨の増加量（mm）＝投与前 AD－投与後の補正 AD

新生歯槽骨の増加率（％）＝新生歯槽骨の増加量／（投与前 AD－投与前 AC）×100

測定基準点（4 箇所）A：セメント-エナメル境（又は他の解剖学不動点）、B：根尖、C：残存歯槽骨頂、D：欠損底部

測定距離（mm）AD：測定基準点の A 点と D 点までの距離

AC：測定基準点の A 点と C 点までの距離

AB：測定基準点の A 点と B 点までの距離

※補正：X 線写真は像の大きさや角度に誤差が生じるため、解剖学的に不動の AB を用いて投与後の測定値を補正

補正 AD＝投与後 AD×（投与前 AB／投与後 AB）

量⁸⁾を評価した。

本調査での新生歯槽骨の増加率及び臨床的アタッチメントの獲得量の結果は表 7 のとおりであった。承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（KCB-1D-03 歯周組織再生試験⁹⁾、以下「KCB-1D-03 試験」）と患者背景等が異なるため、直接比較することはできないものの、本調査における本剤投与 36 週後（最終観察時⁶⁾）の新生歯槽骨の増加率 55.4%（186 例）及び臨床的アタッチメントの獲得量 2.6mm（490 例）は、KCB-1D-03 試験における本剤投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 37.1%（208 例）及び臨床的アタッチメントの獲得量 2.1mm（213 例）を下回らなかったことから、本剤の有効性には問題ないと考えた。

表 7 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

評価時期	新生歯槽骨の増加率		臨床的アタッチメントの獲得量	
	症例数	増加率 (%)	症例数	獲得量 (mm)
12 週後	94	32.933±29.983	233	2.1±1.7
24 週後	93	47.777±33.555	271	2.4±1.9
36 週後	148	55.799±36.937	402	2.6±1.9
最終観察時*	186	55.388±35.735	490	2.6±1.9

*本剤投与 36 週後までの観察期間で最後に観察したデータを集計

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

⁸⁾ 臨床的アタッチメントの獲得量 (mm) = 投与前の臨床的アタッチメントレベル - 投与後の臨床的アタッチメントレベル

※臨床的アタッチメントレベル：1 mm ほどの目盛り付プローブを歯肉溝底部に挿入した時の、測定基準点 A 点からのプローブ先端までの距離

⁹⁾ 国内第Ⅲ相臨床試験（KCB-1D-03 歯周組織再生試験）の投与 36 週後の結果は以下のとおり。

新生歯槽骨の増加率：プラセボ群 21.579%（100 例）、本剤 0.3%群 37.131%（208 例）

臨床的アタッチメントの獲得量：プラセボ群 2.0mm（106 例）、本剤 0.3%群 2.1mm（213 例）