

リグロス[®]歯科用液キット 600 μ g
リグロス[®]歯科用液キット 1200 μ g
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキングの箇所の責任は、科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

目次

1.1	再審査申請品目の概要	2
1.2	承認時の状況	3
1.2.1	作用機序及び薬効薬理	3
1.2.2	薬物動態	5
1.2.3	臨床試験成績の概要	7
1.2.4	承認条件	17
1.3	承認から再審査申請に至るまでの経緯	18
1.3.1	承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	18
1.3.2	使用上の注意の改訂の経緯	19
1.3.3	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	20
1.3.4	国内における使用状況	23
1.3.5	外国における承認、販売状況	24
1.4	安全性に関する検討	25
1.4.1	副作用・感染症発現状況	25
1.4.2	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	32
1.4.3	安全性に関する措置	35
1.4.4	安全性に関する研究報告	36
1.4.5	特定の背景を有する患者への投与に関する情報	37
1.4.6	追加のリスク最小化計画の実施結果	40
1.4.7	その他の安全性に関する事項	41
1.4.8	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	42
1.5	有効性に関する検討	43
1.5.1	有効性に関する調査・試験の実施結果	43
1.5.2	有効性に関する措置	47
1.5.3	有効性に関する研究報告	48
1.5.4	その他の有効性に関する事項	49
1.5.5	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	50
1.6	総合評価	51
1.6.1	用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	51
1.6.2	承認条件の見直しの要否	52
1.6.3	注意事項等情報の改訂の要否	53
1.6.4	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	56
1.7	引用文献の一覧	57

1. 資料概要

リグロス歯科用液キット 600 μ g/1200 μ g

1.1 再審査申請品目の概要

page 2

1.1 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 参照

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

(1) 作用機序

本剤は歯周組織の未分化間葉系細胞、歯根膜細胞、血管内皮細胞等に対して、細胞増殖及び細胞遊走の促進作用等を示す。これらの作用により血管新生を伴って増殖した未分化間葉系細胞及び歯根膜細胞は骨芽細胞等へ分化し、歯槽骨及び結合組織性付着を再構築することで、歯周組織が再生される（図 1）。

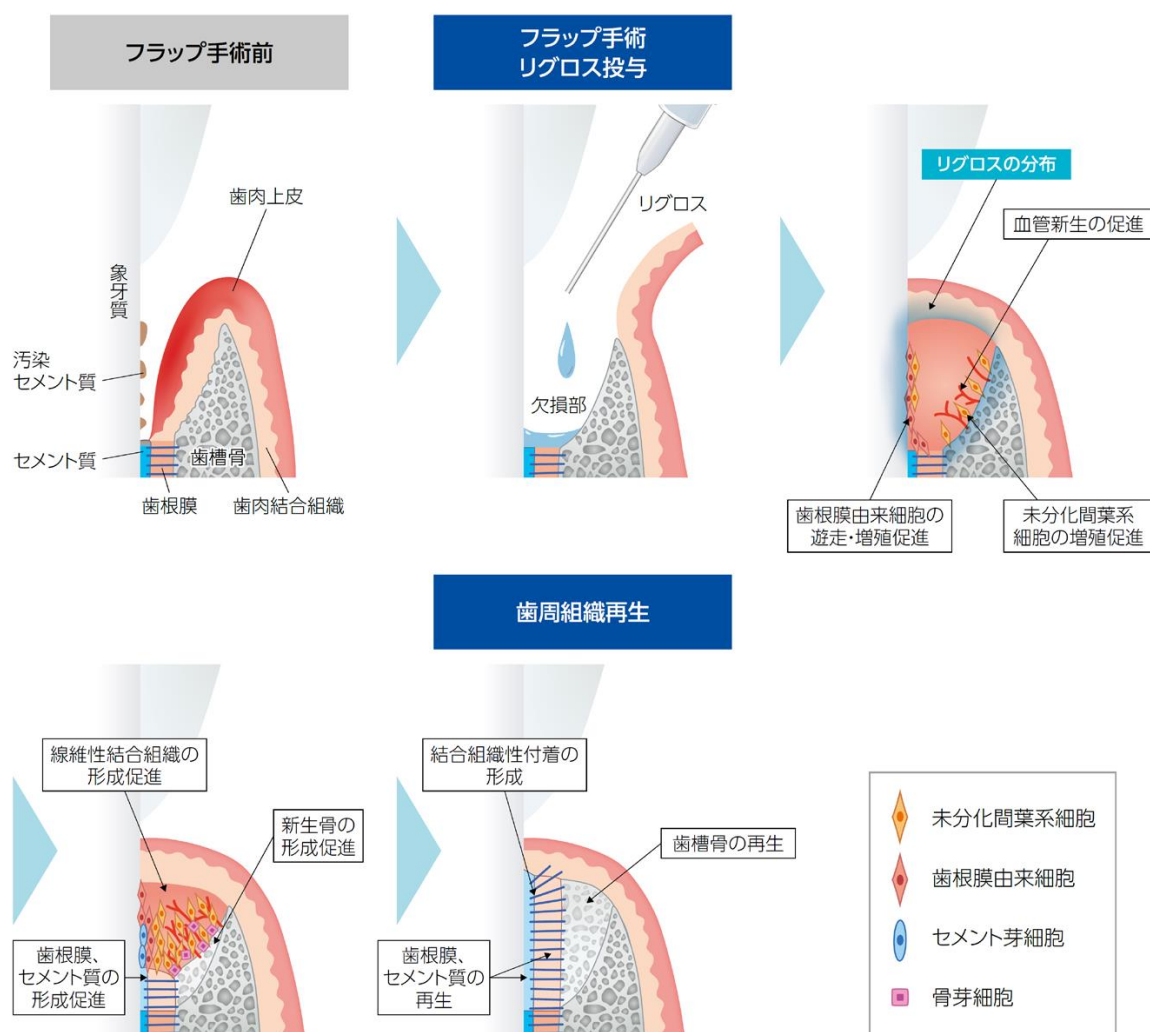


図 1 リグロスの歯周組織再生促進の作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 歯周組織再生作用

イヌの歯周組織欠損部に、トラフェルミン製剤（0.03～0.3%）あるいは対照ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）製剤を単回投与し、3ヵ月後に新生骨、新生セメント質及び新生歯根膜への影響を評価した。トラフェルミンは欠損部の骨塩量及び新生骨組

組織面積を用量依存的に増加させ、0.1%以上の濃度で対照 HPC 製剤群に対して有意に新生骨の形成を促進した。トラフェルミンで得られた新生歯根膜は、コラーゲン線維束が新生セメント質に埋入し、結合組織性付着を形成していることが観察された。新生セメント質長及び新生歯根膜長は、トラフェルミンの用量に依存して増加し、0.1%以上で対照 HPC 製剤群と比較して有意な差を示した。

また、再生組織の長期経過後の状態を検討するため、同モデルの欠損部に 0.3%トラフェルミン製剤あるいは対照 HPC 製剤を単回投与した後に、欠損部の骨塩量を経時的に測定し、投与 13 ヶ月後に新生骨、新生セメント質及び新生歯根膜への影響を評価した。対照 HPC 製剤群の欠損部の骨塩量は投与 2 ヶ月後に最大に達し、その後は大きな変動なく推移した。0.3%トラフェルミン製剤群の骨塩量は、投与 2 ヶ月後から対照 HPC 製剤群に対して有意な増加を示し、その差は投与 13 ヶ月後まで維持された。また、投与 13 ヶ月後の皮質骨体積や新生骨組織面積も、0.3%トラフェルミン製剤群は対照 HPC 製剤群に対して有意に高値を示した。新生骨内部の海綿骨の構造は、0.3%トラフェルミン製剤群と対照 HPC 製剤群間に差がなく、トラフェルミンにより形成された新生骨は自然治癒で形成された新生骨と同質であった。また、対照 HPC 製剤群及び 0.3%トラフェルミン製剤群とも、セメント質及び歯根膜が形成され結合組織性付着が観察された。新生セメント質及び新生歯根膜の長さは、いずれも 0.3%トラフェルミン製剤群で対照 HPC 製剤群に対して有意に増加しており、トラフェルミンによる結合組織性付着の再生促進が認められた。新生骨の高さについては、0.3%トラフェルミン製剤群は対照 HPC 製剤群に比べて有意に高値を示した。なお、骨性癒着は、いずれの群にも認められなかった。

1.2.2 薬物動態

(1) 吸収

雄イヌに 2 ヲ所の歯周組織欠損を作製した後、0.8%トラフェルミン製剤を欠損部に 500 μ g/62.5 μ L/site (総投与量 1mg/125 μ L/匹)、又は、雄イヌの歯肉内に 0.1%トラフェルミン製剤を 200 μ g/200 μ L/匹で投与した場合、歯周組織欠損部に投与したときの血中移行率は 0.1%、歯肉内に投与したときの血中移行率は 3.3%であった。よって、臨床投与経路である歯周組織欠損部に投与されたトラフェルミンの全身への移行量は僅かであると推定された。

雄ラットの歯肉内に 0.1%、0.2%及び 0.4%トラフェルミン製剤をそれぞれ 100、200、400 μ g/100 μ L/kg、又は、雌ラットの歯肉内に 0.2%トラフェルミン製剤を 200 μ g/100 μ L/kg で投与した場合、雄ラットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 100~400 μ g/kg の範囲でほぼ線形性を示し、血中移行率は 8.5~10.0%であった。雌雄ラットの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が同程度であったことから、歯肉内に投与したときの血清中濃度推移に性差は認められなかった。

雄ラットに 0.4%トラフェルミン製剤又は 0.4%トラフェルミン水溶液を 2mg/500 μ L/匹で経口投与した場合、いずれも血清中トラフェルミン濃度はすべての時点で定量下限 (0.1ng/mL) 未満であり、消化管吸収による全身移行は認められなかった。

(2) 分布

雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3% [125 I]トラフェルミン製剤を 30 μ g/10 μ L/site で投与し、組織中放射能を測定した結果、投与部位の放射能残存率は投与後 30 分で 97.7%、投与後 6 時間で 83.1%、投与後 24 時間で 73.4%、投与後 3 日で 44.3%、投与後 7 日で 21.2% と減少した。更に投与後 21 日では放射能残存率は 0.2%に減少し、放射能の大部分が投与部位から消失した。投与部位及び甲状腺を除く組織のうち、口腔への分布率は投与後 6 時間の 0.6%が最大であり、24 時間以降は 0.1%以下に減少した。その他の組織への分布率は投与後 3 日の肝臓及び胃の 0.6%が最大であり、以後は時間の経過とともに減少した。したがって、歯周組織欠損部から主要組織へのトラフェルミンの移行性は低く、残留性もないと考えられた。

雄ラットの歯周組織欠損部に 0.3% [125 I]トラフェルミン製剤を 30 μ g/10 μ L/site で投与し、投与部位のマイクロオートラジオグラムを作製した結果、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に放射能が分布していた。各組織に分布した放射能の化学的存在形態を推定するために、雄ラットの歯周組織欠損部に 0.3%トラフェルミン製剤を 30 μ g/10 μ L/site で投与し、経時的に摘出した投与部位の免疫染色性を、抗ヒトトラフェルミン抗体を用いて検討した。投与後 6 時間及び 24 時間で、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に抗ヒトトラフェルミン抗体陽性反応が認められた。投与後 3 日では歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織に陽性反応が認められた。投与後 7 日では歯槽骨にのみ陽性反応が認められたが、投与後 14 日にはその陽性反応は消失した。したがって、歯根膜、歯槽骨、象牙質及び歯肉結合組織には投与されたトラフェルミンが免疫活性体として存在し、その分布は経時的に減少すると考えられた。

雄ラットの歯肉内に 0.2% [125 I]トラフェルミン製剤を 200 μ g/100 μ L/kg で投与し、組織中放射能を測定した結果、投与部位における放射能残存率は投与後 15 分で 88.3%であり、投与後 6 時間で 72.1%、投与後 24 時間で 45.2%、投与後 3 日で 16.9%、投与後 7 日で 7.7% に減少した。組織の放射能分布率は肝臓で高く、投与後 6 時間及び 24 時間においてそれ

ぞれ 9.4%及び 4.8%であったが、投与後 3 日には 1.0%に減少した。投与部位及び甲状腺を除く他の組織において、組織中放射能濃度は投与後 6 時間あるいは 24 時間に最高となり、投与後 3 日以降は減少したことから、組織への残留性は認められなかった。

(3) 代謝

雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3% [125 I]トラフェルミン製剤を 30 μ g/10 μ L/site で投与した結果、未変化体の分子量に相当する放射性タンパク質 (B-1) の他に低分子化された 3 種のヘパリン結合性の放射性タンパク質 (B-2、B-3 及び B-4) が検出された。それらの割合は、B-1 がすべての時点において最も高く、低分子化された代謝物は、投与後 24 時間及び 3 日に検出された。生物活性体 (B-1 及び B-2 の和) の分布率は、投与後 30 分で 66.7%、投与後 6 時間で 57.2%、投与後 24 時間で 37.9%、投与後 3 日で 16.8%及び投与後 7 日で 6.9%であった。

雄ラットの歯肉内に 0.2% [125 I]トラフェルミン製剤を 200 μ g/100 μ L/kg で投与した結果、B-1 の他に代謝されて低分子化された B-2、B-3 及び B-4 が認められた。これら放射性タンパク質のうち B-1 の占める割合は投与後 24 時間まで高かった。生物活性体 (B-1 及び B-2 の和) の分布率は、投与後 15 分で 58.6%、投与後 6 時間で 42.7%、投与後 24 時間で 21.4%、投与後 3 日で 7.2%及び投与後 7 日で 3.6%であった。

これらの結果より、トラフェルミンは投与部位において低分子化されることが確認された。

(4) 排泄

雄ラットの歯肉内に 0.2% [125 I]トラフェルミン製剤を 200 μ g/100 μ L/kg で投与し、尿及び糞中放射能並びに投与部位放射能を測定した。投与後 7 日までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 78.8%及び 6.1%であり、投与後 7 日の投与部位残存率は 6.2%であった。また、投与後 7 日までの尿中の高分子体 (TCA 沈降性放射能) の排泄率は 0.1%と僅かであった。このことから、尿には低分子化を受けた [125 I]トラフェルミンが排泄されることが考えられた。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に本剤を単回塗布 (600 μ g/200 μ L 又は 1800 μ g/600 μ L) し、血清中濃度を測定したところ内在性 bFGF の濃度範囲を超えなかった。したがって、薬物相互作用が起こる可能性は非常に低いと考えたため、薬物相互作用試験を実施しなかった。

1.2.3 臨床試験成績の概要

本項で使用した略号を表 1.2.3-1 に、用語の定義を表 1.2.3-2 に、補足事項を表 1.2.3-3 に示す。

表 1.2.3-1 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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団

表 1.2.3-2 用語の定義

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

表 1.2.3-3 補足事項

用語	定義
治療群の表記	治療群を以下のように省略して示す ・ KCB-1D 0.4% : 0.4% ・ KCB-1D 0.3% : 0.3% ・ KCB-1D 0.2% : 0.2% ・ KCB-1D 0.1% : 0.1% ・ KCB-1D 0.03% : 0.03% ・ プラセボ : PBO ・ フラップ手術単独施行 : FOP ・ エムドゲイン®ゲル : EMD

(1) 臨床データパッケージ

トラフェルミンの申請に用いた臨床データパッケージを表 1.2.3-4 に示す。

表 1.2.3-4 申請に用いた臨床試験一覧 ()

試験区分、試験番号	目的	盲検性、デザイン、対象	治験薬 (投与量)	被験者数 ¹⁾	観察期間 ²⁾	主要評価項目 ³⁾
第I相 静脈内単回投与試験 1B-01	薬物動態 安全性	単盲検 健康成人 男子	プラセボ	8	安全性：2週間	薬物動態 安全性
			KCB-1 1 μg	6		
			KCB-1 3 μg	6		
			KCB-1 10 μg	6		
			KCB-1 30 μg	6		
第II相 探索的 試験 1D-01	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検 並行群間比較 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	20	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率 臨床的アタッチメントの獲得量
			KCB-1D 0.03% (0.2 mL)	19		
			KCB-1D 0.1% (0.2 mL)	20		
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	20		
第II相 探索的 試験 1D-01A	安全性	非盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	19	安全性： 投与 83 週後～ 132 週後（観察時点）	口腔内の安全性
			KCB-1D 0.03% (0.2 mL)	15		
			KCB-1D 0.1% (0.2 mL)	17		
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	16		
第II相 用量反応 試験 1D-02	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検 ⁴⁾ 並行群間比較 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	63	有効性：36週間 安全性：72週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率
			KCB-1D 0.2% (0.2 mL)	68		
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	58		
			KCB-1D 0.4% (0.2 mL)	64		
第III相 検証的 試験 1D-03	有効性 安全性	二重盲検 並行群間比較 歯周炎患者	プラセボ (0.2 mL)	108	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加率 臨床的アタッチメントの獲得量
			KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	215		
第III相 臨床薬理 試験 1D-04	薬物動態 安全性	非盲検 歯周炎患者	KCB-1D 0.3% (0.2 mL)	8	安全性：4週間 臨床検査：4週間	薬物動態 安全性
			KCB-1D 0.3% (0.6 mL)	17		
第III相 検証的 試験 1D-05	有効性 安全性	盲検化 ⁵⁾ 並行群間比較 歯周炎患者	フラップ手術単独施行 ⁶⁾	43	有効性：36週間 安全性：36週間 臨床検査：4週間	新生歯槽骨の増加量
			EMD (適量)	113		
			KCB-1D 0.3% (適量)	111		

1) 投与被験者数を示す。1D-01A 試験では調査された被験者数を示す

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

3) 投与 36 週後を主たる評価時点とした（1B-01 試験、1D-01A 試験、1D-04 試験を除く）

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

5) 被験者及び X 線写真評価者に対する盲検

6) 分析感度を事後的に確認するための参考群として設定した

(2) 安全性

1D-01 試験、1D-02 試験、1D-03 試験、1D-04 試験及び 1D-05 試験の併合解析より、KCB-1D 0.3%群 429 例中 54 例（12.6%）に副作用が認められた。主な副作用は臨床検査値異常であり、尿中アルブミン陽性 27 例（6.3%）、尿中 β 2 ミクログロブリン（ β 2-MG）増加 17 例（4.0%）、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ（NAG）増加 16 例（3.7%）、C-反応性蛋白（CRP）増加 6 例（1.4%）等であった。臨床検査値異常以外は、適用部位紅斑、適用部位腫脹、処置部位反応、頭痛が各 1 例（0.2%）であった。

また、併合データの PBO 群及び 0.3%群のすべての副作用を表 1.2.3-5 に示す。副作用発現割合は、PBO 群 14.7%（28/191 例）、0.3%群 12.6%（54/429 例）であり、両群で大きな違いはなかった。

承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 に記載のとおりである。

表 1.2.3-5 プラセボ群及び 0.3%群のすべての副作用

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

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) 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)

(3) 有効性

1) 新生歯槽骨の増加率

有効性を評価した4試験（1D-01試験、1D-02試験、1D-03試験及び1D-05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1.2.3-6に、新生歯槽骨の増加率の経時変化を表1.2.3-7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（ $P \leq 0.005$ 、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。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。

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。

表 1.2.3-6 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 (FAS)

試験番号	治療群	被験者数	平均値±標準偏差	群間差 ¹⁾ 平均値 (95%信頼区間)	P 値 ²⁾
1D-01	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

表 1.2.3-7 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

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 1.2.3-8 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。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 1.2.3-8 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

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 1.2.3-9 に、臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化を表 1.2.3-10 に示す。

プラセボを対照に実施した 3 試験（1D-01 試験、1D-02 試験及び 1D-03 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 1.2.3-9 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

表 1.2.3-10 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

1.2.4 承認条件

承認時に付された承認条件は以下のとおりである。なお、承認時に付された製造販売後の調査・試験に関する「指示事項」はなかった。

- 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

承認から再審査申請に至るまでに行った承認事項の一部変更は表 1.3.1-1 のとおりである。なお、承認から再審査申請に至るまでに本剤の剤形追加は行っていない。

表 1.3.1-1 承認から再審査申請に至るまでに行った承認事項の一部変更

申請年月日	承認年月日	再審査期間	内 容
■■■■年■■月■■日	■■■■年■■月■■日	平成28年9月28日 ～	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■の変更
■■■■年■■月■■日	■■■■年■■月■■日	令和4年9月27日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■の変更

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

別紙様式3のとおり、再審査期間中の使用上の注意改訂は2021年2月の1回であった。本剤の投与部位近傍（歯槽粘膜及び頬粘膜等）で組織の過剰増生に関する症例が集積されたことから、自主改訂により「副作用」の項に「硬結」及び「肥厚」を追加した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯を表 1.3.3-1 に示す。

表 1.3.3-1 再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2016 年 10 月	—	—	初版作成
2017 年 8 月	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	市販直後調査	市販直後調査の終了
2021 年 2 月	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	・「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 ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「副作用」の項に「硬結、肥厚」を追記 ・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」を追記

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査：別紙様式 5 参照

製造販売後データベース調査：実施していない

製造販売後臨床試験：実施していない

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4 国内における使用状況

(1) 出荷数量の推移

国内における本剤の出荷数量の推移と合計は表 1.3.4-1 に示すとおりであった。なお、本剤の剤形は用時溶解液剤のみである。

表 1.3.4-1 出荷数量の推移と合計

調査期間	出荷数量		原薬換算量 (g)
	歯科用液キット 600μg (キット)	歯科用液キット 1200μg (キット)	
2016 年 9 月 28 日 ～ 2016 年 10 月 3 日	■	■	■
2016 年 10 月 4 日 ～ 2017 年 4 月 3 日	■	■	■
2017 年 4 月 4 日 ～ 2017 年 10 月 3 日	■	■	■
2017 年 10 月 4 日 ～ 2018 年 4 月 3 日	■	■	■
2018 年 4 月 4 日 ～ 2019 年 4 月 3 日	■	■	■
2019 年 4 月 4 日 ～ 2020 年 4 月 3 日	■	■	■
2020 年 4 月 4 日 ～ 2021 年 4 月 3 日	■	■	■
2021 年 4 月 4 日 ～ 2022 年 4 月 3 日	■	■	■
2022 年 4 月 4 日 ～ 2022 年 9 月 27 日	■	■	■
合計	■	■	■

(2) 推定使用患者数

再審査期間中の推定使用患者数は■人であった。算出式は以下のとおりである。

推定使用患者数＝出荷数量 (■ g) ／1 症例あたりの推定投与量※ (■ mg)

※ 1 症例あたりの推定投与量は、使用成績調査の 1 症例の平均投与量（総投与量の平均値）を使用した。

1.3.5 外国における承認、販売状況

本剤は、国内のみで承認、販売している。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

(1) 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

再審査期間満了時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況は、別紙様式 9 のとおりである。「使用上の注意」から予測できない副作用の総数は 75 例 112 件で、うち重篤な副作用が 11 例 14 件、非重篤な副作用が 68 例 98 件であった。感染症症例の報告はなかった。

主な副作用は、「顔面腫脹」28 例 28 件、「適用部位疼痛」17 例 17 件、「口腔腫脹」5 例 5 件、その他の副作用は 3 例 3 件以下であった。副作用の種類および発現部位に基づき、適用部位近傍の腫脹、適用部位および適用部位近傍の疼痛、その他の副作用に分類し、各副作用について述べる。

A) 適用部位近傍の腫脹

適用部位近傍の腫脹は、「顔面腫脹」28 例 28 件、「口腔腫脹」5 例 5 件、「腫脹 (MedDRA 下層語：頸部腫脹)」2 例 2 件の計 34 例 35 件であった。35 件中 17 件は手術による影響が考えられ、更にそのうちの 2 件は医師が関連性を否定していた。他 2 件は感染による影響が考えられた。他 9 件は適用部位近傍の過剰増生（硬結、肥厚等）と同時に発現もしくは過剰増生に移行したと考えられる症例であった。また他 2 件は「腫脹」と報告されているが、長期間回復しておらず、組織の過剰増生である可能性も否定できない。他 5 件は情報不足の症例も含まれており、関連性が明確ではない。

B) 適用部位および適用部位近傍の疼痛

適用部位および適用部位近傍の疼痛は、「適用部位疼痛」17 例 17 件、「疼痛」3 例 3 件、「口腔内痛」2 例 3 件、「歯痛」、「頸部痛」、「圧痛」各 1 例 1 件の計 25 例 26 件であった。26 件中 17 件が手術による影響の可能性も考えられた。他 5 件は細菌感染など本剤以外の要因が考えられた。他 2 件は、本剤投与後の腫脹や硬結、軟部組織腫瘍による影響と考えられた。他 2 件は、本剤との関連性が明確ではない。

C) その他の副作用

いずれも 3 例 3 件以下で因果関係が明確ではない。

(2) 副作用・感染症症例報告

再審査期間中の副作用・感染症症例報告における発現状況は別紙様式 10 のとおりである。総合機構に報告した副作用症例は 17 例 29 件で、うち「脂肪腫」1 例 1 件は医療機関から厚生労働大臣に直接報告された重篤副作用症例でもあった。本剤による感染症症例報告はなかった。なお、副作用・感染症症例報告の目次（別紙様式 11）は、電子的報告を行っているため、作成していない。

副作用・感染症症例報告 17 例 29 件のうち、再審査期間満了時の「使用上の注意」から予測できる副作用は 11 例 15 件で、その内訳は「適用部位腫脹」4 例 4 件、「軟部組織腫瘍」、「硬結」各 2 例 2 件、「脂肪腫」、「口腔内粘膜肥厚」、「皮膚肥厚」、「筋硬化症 (MedDRA 下層語：筋硬結)」、「適用部位紅斑」、「脂肪組織増加」、「適用部位硬結」各 1 例 1 件であっ

た。再審査期間満了時の「使用上の注意」から予測できない副作用は 11 例 14 件で、その内訳は「顔面腫脹」3 例 3 件、「口腔内痛」2 例 2 件、「感染」、「骨髄炎」、「骨転移」、「悪性新生物」、「頭頸部癌」、「三叉神経麻痺」、「口腔腫脹」、「肩回旋筋腱板症候群」、「適用部位疼痛」各 1 例 1 件あった。「使用上の注意」から予測できない重篤副作用 11 例 14 件（表 1.4.1-1）について詳細を述べる。

1. 資料概要

1.4 安全性に関する検討

リグロス歯科用液キット 600μg／1200μg

page 27

表 1.4.1-1 「使用上の注意」から予測できない重篤副作用

症例 番号	情報入手経路	性別	年代	器官別大分類	副作用名（基本語）	転帰	識別番号	備考
1	自発報告	女性	70 歳代	感染症および寄生虫症	骨髄炎	軽快	AB-17050755	他の副作用：適用部位腫脹、 適用部位紅斑、適用部位硬結
2	自発報告	女性	50 歳代	神経系障害	三叉神経麻痺	軽快	AB-19119796	他の副作用：顔面腫脹、適用 部位腫脹
3	自発報告	男性	50 歳代	胃腸障害 胃腸障害	口腔腫脹 口腔内痛	軽快 不明	AB-18513273	他の副作用：口腔内痛、粘膜 硬結
4	自発報告	男性	50 歳代	一般・全身障害および投与部位の状態 一般・全身障害および投与部位の状態	顔面腫脹 適用部位疼痛	不明 回復	AB-18524258	他の副作用：筋硬化症 顔面腫脹の本剤以外の要因： クインケ浮腫、頬リンパ節炎
5	使用成績調査	女性	70 歳代	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) 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)	悪性新生物 骨転移	死亡 死亡	AB-19150876	
6	自発報告	男性	60 歳代	一般・全身障害および投与部位の状態	顔面腫脹	軽快	AB-21004539	インプラント填入時の GBR に 使用した症例 併用療法：GC サイトグランニ ュール 他の副作用：適用部位腫脹、 硬結

1. 資料概要

リグロス歯科用液キット 600μg/1200μg

1.4 安全性に関する検討

page 28

症例 番号	情報入手経路	性別	年代	器官別大分類	副作用名（基本語）	転帰	識別番号	備考
7	自発報告	男性	30 歳代	胃腸障害	口腔内痛	未回復	AB-20053680	他の副作用：適用部位腫脹、 顔面腫脹、軟部組織腫瘍
8	自発報告	女性	60 歳代	筋骨格系および結合組織障害	肩回旋筋腱板症候群	軽快	AB-21083666	
9	自発報告	不明	不明	感染症および寄生虫症	感染	不明	AB-22006928	
10	自発報告	男性	不明	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)	頭頸部癌	不明	AB-22009412	他の副作用：湿疹
11	自発報告	男性	40 歳代	一般・全身障害および投与部位の状態	顔面腫脹	軽快	AB-22031347	他の副作用：適用部位腫脹

MedDRA/J version (25.0)

A) 顔面腫脹（3 例 3 件：症例 4、6、11）

症例 4 は本剤投与翌日に発現した浮腫性の腫脹である。治療医は本剤以外の要因も疑っている。症例 11 は、本剤投与 45 日後に適用部位腫脹と同時に発現した症例であるが、抗菌剤投与により軽快しており、感染による影響が考えられ、本剤との関連性は明確でない。症例 6 は、適応外使用の症例であった。

B) 口腔内痛（2 例 2 件：症例 3、7）

症例 3 は、細菌感染による影響が考えられ、本剤との関連性は明確でない。症例 7 は、同時に発現した腫瘍の周囲に神経が存在することによる影響が考えられ、本剤との関連性は否定できない。

C) 感染（1 例 1 件：症例 9）

報告者に副作用調査を依頼したが、協力が得られなかった。感染部位が不明であり、その他の情報も不足しているため、本剤との関連性は不明である。

D) 骨髄炎（1 例 1 件：症例 1）

本剤投与後に発現しているが、フラップ手術により感染した可能性も考えられ、関連性は特定できない。

E) 骨転移（1 例 1 件：症例 5）

癌が右肩へ転移して死亡した症例であるが、癌の最初の発現部位や発現時期などの詳細が不明のため、本剤との関連性は不明である。

F) 悪性新生物（1 例 1 件：症例 5）

癌が右肩へ転移して死亡した症例であるが、癌の最初の発現部位や発現時期などの詳細が不明のため、本剤との関連性は不明である。

G) 頭頸部癌（1 例 1 件：症例 10）

お問い合わせ窓口にて入手した患者からの情報のみであり、情報が不足しているため、本剤との関連性は不明である。

H) 三叉神経麻痺（1 例 1 件：症例 2）

本剤投与後に発現した投与部位および右側下顎頬側の腫脹により、神経が圧迫された可能性は否定できない。

I) 口腔腫脹（1 例 1 件：症例 3）

歯肉の腫脹は認められておらず、細菌感染の影響も考えられ、本剤との関連性は低いと考える。

J) 肩回旋筋腱板症候群（1 例 1 件：症例 8）

本剤投与から約 9 か月後に発現しており、発現部位である左肩は本剤投与部位から

離れているため、本剤との関連性は低いと考える。

K) 適用部位疼痛（1例1件：症例4）

時間的関連性が認められることから、本剤との関連性は否定できない。

(3) 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用

本剤の安全性検討事項は、表 1.4.1-2 のとおりである。

表 1.4.1-2 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	なし
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 ・投与部位近傍の組織の過剰増生
重要な不足情報	なし

A) 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進

再審査期間中に関連する副作用は収集されなかった。

B) 投与部位近傍の組織の過剰増生

再審査期間中に収集した関連する副作用は、表 1.4.1-3 のとおりである。総数は 44 例 45 件で、重篤な副作用は 10 例 10 件であった。なお、「歯槽異常」2 例 2 件は、いずれも MedDRA 下層語が「下顎歯槽骨過形成」の症例である。

表 1.4.1-3 投与部位近傍の組織の過剰増生

器官別大分類 副作用名（基本語）	件数		
	重篤	非重篤	合計
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）	1	0	1
脂肪腫	1	0	1
胃腸障害	1	6	7
歯肉肥厚	0	3	3
口腔粘膜肥厚	1	1	2
歯槽異常	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	1	1	2
表皮肥厚	0	1	1
皮膚肥厚	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	3	4	7
軟部組織腫瘍	2	3	5
筋硬化症	1	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	4	24	28
硬結	2	10	12
適用部位硬結	1	9	10
粘膜硬結	0	5	5
脂肪組織増加	1	0	1
総計	10	35	45

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

使用成績調査の実施結果を以下に示す。

(1) 安全性検討事項

1) 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進（重要な潜在的リスク）

安全性解析対象症例 1225 例のうち、「投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進」に関連する副作用発現症例はなかった（別紙様式 12 参照）。

2) 投与部位近傍の組織の過剰増生（重要な潜在的リスク）

安全性解析対象症例 1225 例のうち、「投与部位近傍の組織の過剰増生」に関連する重篤な副作用発現症例はなく、非重篤な副作用発現症例が 3 例（0.24%）であった（別紙様式 12 参照）。発現した副作用の内訳は、「歯肉肥厚」、「適用部位硬結」及び「粘膜硬結」各 1 例であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

(2) 不具合発生状況

安全性解析対象症例 1225 例のうち、不具合発生症例は「漏れ」1 例であり、不具合発生割合は 0.08%であった。なお、発生した 1 例に健康被害は認められなかった。

(3) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1225 例のうち、副作用発現症例は 17 例であり、副作用発現割合は 1.39%であった（別紙様式 15 参照）。発現した副作用の内訳は、「適用部位腫脹」10 例、「適用部位疼痛」5 例、「顔面腫脹」4 例、「口腔腫脹」2 例、「蜂巣炎」、「骨転移」、「悪性新生物」、「冠動脈瘤」、「白衣性高血圧」、「歯肉障害」、「歯肉肥厚」、「大腸ポリープ」、「圧痛」、「適用部位硬結」、「粘膜硬結」各 1 例であった。

このうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は「骨転移」、「悪性新生物」各 1 例であり、「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は「適用部位疼痛」5 例、「顔面腫脹」4 例、「口腔腫脹」2 例、「蜂巣炎」、「冠動脈瘤」、「白衣性高血圧」、「歯肉障害」、「大腸ポリープ」、「圧痛」各 1 例であった。他はいずれも「使用上の注意」から予測できる非重篤な副作用であった。

なお、感染症の報告はなかった。

承認時までの臨床試験である KCB-1D 歯周組織再生試験（第 II 相）、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）、KCB-1D 歯周組織再生試験（第 III 相・検証的試験）、KCB-1D 臨床薬理試験及び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（以下、併せて 1D-01～1D-05 試験）を併合した安全性解析対象症例は 429 例であり、副作用発現症例は 54 例、副作用発現割合は 12.59%であった（別紙様式 2 参照）。本調査での副作用発現割合 1.39%は、1D-01～1D-05 試験を併合した副作用発現割合 12.59%を上回るものではなかった。なお、1D-01～1D-05 試験の主な副作用は臨床検査値異常 51 例（11.89%）であり、臨床検査値異常以外の副作用発現症例は 3 例（0.70%）であった。臨床検査値異常以外の副作用の内訳は「適用部位紅斑」、「適用部位腫脹」、「処置部位反応」、「頭痛」が各 1 例（0.2%）であった。一方、本調査で臨床検査値異常の副作用は認められず、全て臨床検査値異常以外の副作用であった。本調査での副作用発現割合を 1D-01～1D-05 試験での臨床検査値異常以外の副作用発現割合と比較しても大きく異なるもの

ではないと考えられた。

(4) 重篤な副作用

安全性解析対象症例 1225 例のうち、重篤な副作用発現症例は 1 例であり、副作用発現割合は 0.08%であった（表 1.4.2-1 参照）。発現した副作用の内訳は、「骨転移」、「悪性新生物」各 1 例であった。

なお、「悪性新生物」及び「骨転移」は、同一症例で本剤投与部位以外に発現した副作用であるが詳細は不明である。

表 1.4.2-1 重篤な副作用一覧

	使用成績調査の状況	
安全性解析対象症例数	1225	
重篤な副作用の発現症例数	1	
重篤な副作用の発現割合	0.08%	
重篤な副作用の発現件数	2	
重篤な副作用の種類	重篤な副作用の種別発現症例数(発現割合)及び件数	
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)	1(0.08)	2
骨転移	1(0.08)	1
悪性新生物	1(0.08)	1

MedDRA/J Ver.25.0

(5) 安全性に影響を与えると考えられる患者背景要因

安全性解析対象症例について「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「妊娠の有無」、「医薬品副作用歴」、「アレルギー歴」、「既往歴」、「合併症」、「喫煙の有無」、「総投与量」、「初回投与量」、「投与回数」、「初回投与時の漏出量」、「併用薬剤の有無」、「併用療法の有無」、「評価歯・評価部位（歯種）」、「評価部位の位置」、「歯周病の罹病期間」、「評価歯の状態（処置の有無、歯髄の有無）」、「評価部位の骨欠損の深さ」、「評価部位の骨欠損形態／骨壁数」、「投与前の臨床的アタッチメントレベル(CAL)」、「投与前のプロローピングデプス(PPD)」、「投与前の歯肉出血指数(BOP)」、「投与前の歯肉炎指数(GI)」、「投与前の歯の動揺度」、「投与前のプラーク指数(PI.I)」、「投与前の角化歯肉幅」及び「投与前の辺縁歯肉の退縮量(REC)の変化量」を患者背景因子として層別解析を行い、安全性に影響を与えると考えられる患者背景要因について有意水準を 5%として χ^2 検定及び Fisher の直接確率法を用いて解析した結果、いずれの患者背景因子からも本剤の安全性について特段の問題は見出されなかったと考える。

(6) 副作用の分析

副作用の発現時期は、副作用発現件数 32 件のうち、「投与 4 週以下」27 件（84.38%）、「投与 4 週超 8 週以下」1 件（3.13%）、「投与 8 週超 12 週以下」2 件（6.25%）、「投与 12 週超 24 週以下」1 件（3.13%）、「投与 24 週超 36 週以下」1 件（3.13%）、「投与 36 週超」0 件

(0.00%)であった。発現した副作用の多くは「投与 4 週以下」[27/32 件 (84.38%)] で発現していた。

本剤投与開始から副作用発現までの日数について、副作用発現件数 32 件のうち、主な副作用 (2 件以上) の副作用発現件数及び本剤投与開始から副作用発現までの平均日数は、「適用部位腫脹」10 件 (3.2 日)、「適用部位疼痛」5 件 (23.4 日)、「顔面腫脹」4 件 (3.0 日)、「口腔腫脹」2 件 (2.0 日) であった。

副作用の発現部位は、副作用発現件数 40 件 (複数個所発現による重複分類あり) のうち、「投与部位」23 件 (57.50%)、「その他口腔内」9 件 (22.50%) 及び「その他」8 件 (22.00%) であった。「投与部位」及び「その他口腔内」に発現した副作用割合は 80.00% (32/40 件) であった。

1.4.3 安全性に関する措置

国内において、緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収、出荷停止等の措置は講じなかった。また、再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告はなかった（別紙様式 13 は該当なし）。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した研究報告はなかった（別紙様式 14 は該当なし）。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

(1) 小児（15 歳未満）

- 1) 使用成績調査
該当なし。
- 2) 使用成績調査以外の情報源から収集した副作用
該当なし。

(2) 高齢者（65 歳以上）

- 1) 使用成績調査
安全性解析対象症例 1225 例のうち「高齢者（65 歳以上）」は 401 例であり、全体の 32.73%（401/1225 例）であった。
安全性解析対象症例について検討を行った。「高齢者（65 歳以上）」及び「非高齢者（65 歳未満）」の副作用発現割合を有意水準 5%として Fisher の直接確率法で検定した結果、「高齢者（65 歳以上）」の副作用発現割合は 0.50%（2/401 例）であり、「非高齢者（65 歳未満）」の副作用発現割合 1.82%（15/824 例）との間に有意差は認められなかった（表 1.4.5-1 参照）。

表 1.4.5-1 「高齢者（65 歳以上）」及び「非高齢者（65 歳未満）」の 副作用発現割合

項目	分類	例数	副作用		副作用		p 値
			発現 例数	発現 割合(%)	非発現 例数	非発現 割合(%)	
安全性解析対象症例		1225	17	(1.39)	1208	(98.61)	
年齢②(歳)	65 歳未満	824	15	(1.82)	809	(98.18)	p=0.071 ^a
	65 歳以上	401	2	(0.50)	399	(99.50)	
	不明・未入力	0	0	-	0	-	

a : Fisher の直接確率法

- 2) 使用成績調査以外の情報源から収集した副作用
「高齢者（65 歳以上）」の副作用発現症例は 18 例であり、副作用件数は 33 件であった。重篤な副作用は 7 件でその内訳は「適用部位腫脹」2 件、「骨髓炎」、「適用部位紅斑」、「硬結」、「顔面腫脹」及び「適用部位硬結」各 1 件であった。非重篤な副作用は 26 件でその主な内訳は「適用部位腫脹」5 件、「適用部位疼痛」3 件、「口唇腫脹」及び「歯槽異常」各 2 件であった。

(3) 妊産婦

- 1) 使用成績調査
該当なし。
- 2) 使用成績調査以外の情報源から収集した副作用
該当なし。

(4) 腎機能障害を有する症例

1) 使用成績調査

安全性解析対象症例 1225 例のうち「腎機能障害を有する症例」は 2 例であり、全体の 0.16% (2/1225 例) であった。

安全性解析対象症例について検討を行った。「腎機能障害を有する症例」及び「腎機能障害を有さない症例」の副作用発現割合を有意水準 5%として Fisher の直接確率法で検定した結果、「腎機能障害を有する症例」の副作用発現割合は 50.00% (1/2 例) であり、「腎機能障害を有さない症例」の副作用発現割合 1.34% (16/1192 例) との間に有意差が認められた (表 1.4.5-2 参照)。本調査での「腎機能障害を有する症例」は少数であるため 1 例の副作用発現がその発現割合に大きく影響したと考える。

表 1.4.5-2 「腎機能障害を有する症例」及び「腎機能障害を有さない症例」の副作用発現割合

項目	分類	例数	副作用		副作用		p 値
			発現 例数	発現 割合(%)	非発現 例数	非発現 割合(%)	
安全性解析対象症例		1225	17	(1.39)	1208	(98.61)	
腎機能障害有無	無	1192	16	(1.34)	1176	(98.66)	p=0.028 ^a
	有	2	1	(50.00)	1	(50.00)	

a : Fisher の直接確率法

2) 使用成績調査以外の情報源から収集した副作用
該当なし。

(5) 肝機能障害を有する症例

1) 使用成績調査

安全性解析対象症例 1225 例のうち「肝機能障害を有する症例」は 1 例であり、全体の 0.08% (1/1225 例) であった。

安全性解析対象症例について検討を行った。「肝機能障害を有する症例」及び「肝機能障害を有さない症例」の副作用発現割合を有意水準 5%として Fisher の直接確率法で検定した結果、「肝機能障害を有する症例」で副作用発現が認められた症例はなく、「肝機能障害を有さない症例」の副作用発現割合 1.42% (17/1193 例) との間に有意差は認められなかった (表 1.4.5-3 参照)。

表 1.4.5-3 「肝機能障害を有する症例」及び「肝機能障害を有さない症例」の
副作用発現割合

項目	分類	例数	副作用		副作用		p 値
			発現	発現	非発現	非発現	
			例数	割合(%)	例数	割合(%)	
安全性解析対象症例		1225	17	(1.39)	1208	(98.61)	
肝機能障害有無	無	1193	17	(1.42)	1176	(98.58)	p=1.000 ^a
	有	1	0	(0.00)	1	(100.00)	

a : Fisher の直接確率法

- 2) 使用成績調査以外の情報源から収集した副作用
該当なし。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化活動の名称及び安全性検討事項等を表 1.4.6-1 に示す。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化活動の名称及び安全性検討事項等

追加のリスク最小化活動の名称	安全性検討事項	追加のリスク最小化活動の開始時期
医療従事者向け資材の提供	投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進	販売開始時
	投与部位近傍の組織の過剰増生	2021 年 2 月

追加のリスク最小化活動の実施結果は以下のとおり。

本剤販売開始時より、新規納入施設に対して「医療従事者向け資材の提供」を実施した。

重要な潜在的リスクである「投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進」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、安全性の確保を図った結果、再審査期間中に関連する副作用は集積されなかった。

また、重要な潜在的リスクである「投与部位近傍の組織の過剰増生」を否定できない硬結、肥厚、腫瘤等の症例の集積に伴い、2021 年 2 月に医療従事者向け資材を改訂し、全納入施設を対象に情報提供を実施した。2021 年 2 月以降の新規納入施設に対しては改訂後の医療従事者向け資材を提供した。再審査期間中に「投与部位近傍の組織の過剰増生」に関する副作用は 44 例 45 件（うち重篤 10 例 10 件）集積したが、2021 年 2 月の追加のリスク最小化活動開始以降に本剤を投与したと判断される症例は 3 例（うち 1 例は適応外使用症例）と少なく、いずれも非重篤であった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

本剤は国外では販売していないが、本剤と同一成分を含有する医薬品は国外で開発および販売されており、PBRERを作成している。直近のPBRER（調査単位期間：2021年4月4日～2022年4月3日）において、本剤の有効成分であるトラフェルミンに関して、ベネフィットリスクバランスは適切であった。

再審査期間中に総合機構に報告した医薬品たるコンビネーション製品の機械器具部分に係る不具合・感染症症例報告はなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

(1) 安全性検討事項について

「投与部位における悪性腫瘍の増殖および転移促進」に関連する副作用は収集されなかった。

一方、「投与部位近傍の組織の過剰増生」に関連する副作用は、44 例 45 件収集された。追加の医薬品安全監視活動である使用成績調査では、「投与部位近傍の組織の過剰増生」に関連する副作用は 3 例（0.24%）で、いずれも非重篤であった。使用成績調査の結果、安全性検討事項に関して新たな問題点は見出されなかった。追加のリスク最小化活動として、2021 年 2 月より、本リスクに対する医療従事者向け資材の提供を開始したが、関連する副作用の中で、追加のリスク最小化活動開始以降に本剤を投与したと判断される症例は 3 例（うち 1 例は適応外使用）と少なく、いずれも非重篤であった。リスクの発現傾向に上昇は認められておらず、リスク最小化資材の情報が医療現場に浸透しており、リスク最小化活動は適切に実施されていると考える。

また、再審査期間中に収集した重篤な副作用 29 件のうち 10 件は「投与部位近傍の組織の過剰増生」に関連しており、その他の 19 件からは新たに懸念される安全性検討事項はなかった。

以上より、安全性検討事項の変更は不要であり、追加のリスク最小化活動は終了して差し支えないと判断した。

(2) その他の安全性に関する事項

再審査期間満了時の「使用上の注意」から予測できない副作用の総数は 75 例 112 件で、うち重篤な副作用が 11 例 14 件、非重篤な副作用が 68 例 98 件であった。その中でも適用部位近傍の腫脹、適用部位および適用部位近傍の疼痛に分類される副作用が多く収集され、それぞれ 34 例 35 件、25 例 26 件であった。適用部位近傍の腫脹に分類される副作用の中には、「使用上の注意」「副作用」の項に記載している「硬結」、「肥厚」と同様に組織の過剰増生と考えられる症例や組織の過剰増生に移行した症例が 11 例 11 件含まれていたことから、「使用上の注意」を改訂する必要があると考える。適用部位および適用部位近傍の疼痛は手術による影響が考えられる症例が多いことから、「使用上の注意」改訂等の対応は不要と判断した。

再審査期間中に、感染症症例の報告、総合機構に報告した安全性に関する措置報告、研究報告、医薬品たるコンビネーション製品の不具合・感染症報告はなかった。

使用成績調査で、安全性に影響を与えられとされる患者背景因子について検討した結果、安全性に影響を与える患者背景因子は認められていないと考える。また、特別な背景を有する患者での安全性について検討した結果、いずれの特別な背景を有する患者にも安全性に関する問題は見出されなかったと考える。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

使用成績調査の実施結果を以下に示す。

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）^{*1}の新生歯槽骨の増加率、本剤投与 36 週後（最終観察時）^{*1}の臨床的アタッチメントの獲得量及び本剤投与 36 週後（最終観察時）^{*1}の骨欠損の改善度を評価した。

骨欠損の改善度は、投与開始前及び投与 36 週後（最終観察時）の X 線写真と比較して、本剤投与 36 週後（最終観察時）の状態を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価し、「判定不能」と評価された症例は有効性解析対象症例から除外した。

^{*1}：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

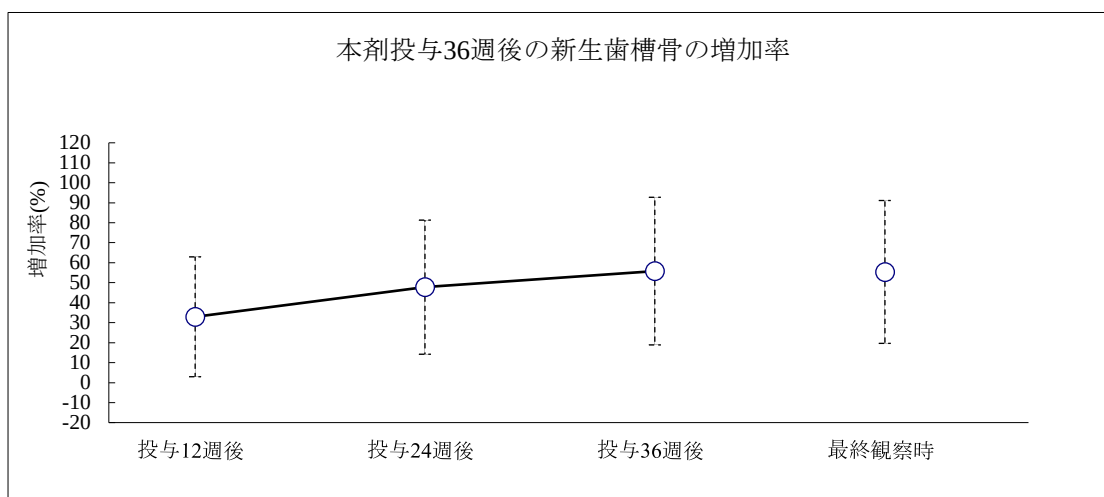
(1) 本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率

新生歯槽骨の増加率は、有効性解析対象症例 858 例のうち歯槽骨の高さの測定が実施され、X 線写真が規格化撮影された症例 186 例を対象に、本剤投与開始前と投与 12、24、36 週後及び最終観察時の各時点の増加率の平均値で有意水準を 5%として対応のある t 検定を行った。

その結果、いずれの観察時点でも投与開始前と比較して歯槽骨の高さが増加し、有意差が認められた。本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率は、55.388%であった（図 1.5.1-1 参照）。

KCB-1D 歯周組織再生試験（第 III 相・検証的試験）（以下、1D-03 試験）では、投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率は、プラセボ群 21.579%（100 例）、0.3%群 37.131%（208 例）であった（表 1.5.1-1 参照）。

以上より、本調査の本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率は、1D-03 試験の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率を上回っており、本調査の結果から本剤の有効性が確認されたと考える。



	増加率(%)			
	12 週後	24 週後	36 週後	最終観察時 ¹⁾
症例数	94	93	148	186
平均値	32.933	47.777	55.799	55.388
標準偏差	29.983	33.555	36.937	35.735
p 値 ²⁾	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) 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

2) 対応のある t 検定

図 1.5.1-1 本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率

表 1.5.1-1 1D-03 試験での投与 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 $\pm$ 標準偏差	群間差 ¹⁾ 平均値(95%信頼区間)	P 値 ²⁾
1D-03	プラセボ	100	21.579 $\pm$ 26.3177	15.552 (8.2935 - 22.8108)	< 0.001
	0.3%	208	37.131 $\pm$ 32.0493		

1) プラセボ群との差

2) Aspin-Welch の検定

単位：%

LOCF に基づき欠測値を補完

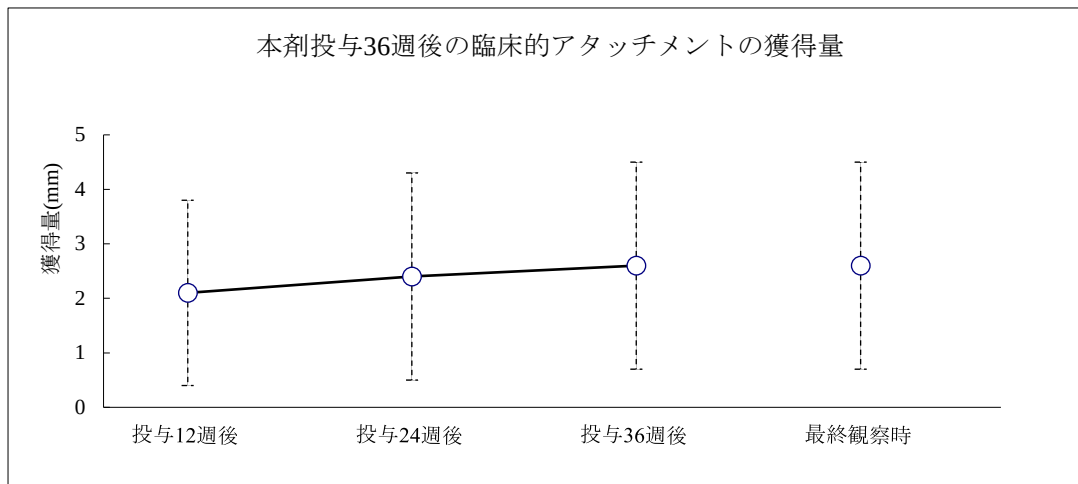
(2) 本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量

臨床的アタッチメントの獲得量は、有効性解析対象症例 858 例のうち臨床的アタッチメントの測定を実施した 490 例を対象に、本剤投与開始前と投与 12、24、36 週後及び最終観察時の各時点の獲得量の平均値で有意水準を 5%として対応のある t 検定を行った。

その結果、いずれの観察時点でも投与開始前と比較して臨床的アタッチメントの獲得量が増加し、有意差が認められた。本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量は、2.6mm であった（図 1.5.1-2 参照）。

1D-03 試験では、投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量は、プラセボ群 2.0mm (106 例)、0.3%群 2.1mm (213 例) であった（表 1.5.1-2 参照）。

以上より、本調査の本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量は、1D-03 試験の投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量を上回っており、本調査の結果から本剤の有効性が確認されたと考える。



	獲得量(mm)			
	12 週後	24 週後	36 週後	最終観察時 ¹⁾
症例数	233	271	402	490
平均値	2.1	2.4	2.6	2.6
標準偏差	1.7	1.9	1.9	1.9
p 値 ²⁾	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) 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

2) 対応のある t 検定

図 1.5.1-2 本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量

表 1.5.1-2 1D-03 試験での投与 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 $\pm$ 標準偏差	群間差 ¹⁾ 平均値(95%信頼区間)	P 値 ²⁾
1D-03	プラセボ	106	2.0 $\pm$ 1.48	0.1 (- 0.25 - 0.47)	0.541
	0.3%	213	2.1 $\pm$ 1.58		

1) プラセボ群との差

2) Student の t の検定

単位：mm

LOCF に基づき欠測値を補完

(3) 本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度

本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度では、有効性解析対象症例 858 例のうち、「改善」と評価された症例が 725 例（84.50%）であった（表 1.5.1-3 参照）。

本調査で実施した本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率（55.388%）及び本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量（2.6mm）は、1D-03

試験で実施した投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（37.131%）及び投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（2.1mm）を上回っていたことから、「本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度」より得られた結果は、本調査で得られた有効性の結果を裏付けるものであった。

表 1.5.1-3 本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度

有効性解析 対象症例	最終観察時の改善度					
	改善		不変		悪化	
例数	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
858	725	(84.50)	130	(15.15)	3	(0.35)

(4) 有効性に影響を与えると考えられる患者背景要因

本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率（有効性解析対象症例 858 例のうち歯槽骨の高さの測定が実施され X 線写真が規格化撮影された 186 例を対象）、本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量（有効性解析対象症例 858 例のうち臨床的アタッチメントの測定が実施された 490 例を対象）及び本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度（有効性解析対象症例 858 例全例を対象）について、「性別」、「年齢」、「入院・外来」、「妊娠の有無」、「医薬品副作用歴」、「アレルギー歴」、「既往歴」、「合併症」、「喫煙の有無」、「総投与量」、「初回投与量」、「投与回数」、「初回投与時の漏出量」、「併用薬剤の有無」、「併用療法の有無」、「評価歯・評価部位（歯種）」、「評価部位の位置」、「歯周病の罹病期間」、「評価歯の状態（処置の有無、歯髄の有無）」、「評価部位の骨欠損の深さ」、「評価部位の骨欠損形態／骨壁数」、「投与前の臨床的アタッチメントレベル（CAL）」、「投与前のプロービングデプス（PPD）」、「投与前の歯肉出血指数（BOP）」、「投与前の歯肉炎指数（GI）」、「投与前の歯の動揺度」、「投与前のプラーク指数（PLI）」、「投与前の角化歯肉幅」及び「投与前の辺縁歯肉の退縮量（REC）の変化量」を患者背景因子として層別解析を行い、有効性に影響を与えると考えられる患者背景要因について検討した。患者背景因子別に、本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率及び本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量は有意水準を 5%として *kruskal-wallis* 検定を用い、本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度は有意水準を 5%として Fisher の直接確率法及び χ^2 検定を用いて解析した結果、いずれの患者背景因子からも本剤の有効性に影響を与える患者背景因子は認められていないと考える。

(5) 特別な背景を有する患者での有効性の検討

「小児（15 歳未満）」、「高齢者（65 歳以上）」、「妊産婦」、「腎機能障害を有する症例」及び「肝機能障害を有する症例」について検討した。「本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度」について、有意水準を 5%として Fisher の直接確率法を用いて解析した結果、いずれの背景因子においても有意差は認められず、特別な背景を有する患者に有効性に関する問題は見出されなかったと考える。

なお、本調査では小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

1.5.2 有効性に関する措置

再審査期間中に有効性に関連した回収、出荷停止等の措置はなかった。また、再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告はなかった（別紙様式 13 は該当なし）。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した研究報告はなかった（別紙様式 14 は該当なし）。

1.5.4 その他の有効性に関する事項
該当なし

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本剤の使用成績調査の有効性は、本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率、本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量及び本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度を評価した。

本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率について、有効性解析対象症例 858 例のうち歯槽骨の高さの測定が実施され、X 線写真が規格化撮影された 186 例の本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率は、55.388%であり、1D-03 試験の投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 37.131%（208 例）を上回っていた。

本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量について、有効性解析対象症例 858 例のうち臨床的アタッチメントの測定を実施した 490 例の本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量は、2.6mm であり、1D-03 試験の投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量 2.1mm（213 例）を上回っていた。

本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度について、有効性解析対象症例 858 例のうち本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度を「改善」と評価された症例は、725 例であり、有効率は 84.50%であった。

本調査で実施した本剤投与 36 週後（最終観察時）の新生歯槽骨の増加率（55.388%）及び本剤投与 36 週後（最終観察時）の臨床的アタッチメントの獲得量（2.6mm）は、1D-03 試験で実施した投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率（37.131%）及び投与 36 週後の臨床的アタッチメントの獲得量（2.1mm）を上回っていたことから、「本剤投与 36 週後（最終観察時）の骨欠損の改善度」より得られた結果は、本調査で得られた有効性の結果を裏付けるものであった。

本剤の使用成績調査で、有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子について検討した結果、有効性に影響を与える患者背景因子は認められていないと考える。また、特別な背景を有する患者での有効性について検討した結果、いずれの特別な背景を有する患者にも有効性に関する問題は見出されなかったと考える。

本剤の再審査期間中に有効性に関する回収、出荷停止等の措置、総合機構に報告した外国措置報告はなかった。また、有効性に関する総合機構に報告した研究報告はなかった。

以上より、現時点で有効性について特段の問題は見出されず、有効性に関する検討事項及び有効性に関する調査・試験の追加は必要ないと考える。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

安全性及び有効性について特段の問題は見出されなかったことから、現時点で本剤の用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

本剤は、承認条件として医薬品リスク管理計画の策定・実施が付与された医薬品である。

以下の観点について、「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえると、医薬品リスク管理計画の策定・実施に係る承認条件は満たされたと判断できることから、承認条件は削除で差し支えないと考える。

- ・ 医薬品リスク管理計画書に記載されたリスクやリスク最小化資材の情報が医療現場に浸透しているか
- ・ 新たな安全性の懸念がないか
- ・ 既存のリスクの発現傾向が上昇していないか
- ・ 使用実態下における有効性に懸念がないか

1.6.3 注意事項等情報の改訂の要否

(1) 安全性

再審査期間中に適用部位近傍の腫脹に分類される副作用が 34 例 35 件収集された。そのうち、「使用上の注意」「副作用」の項に記載している「硬結」、「肥厚」と同様に組織の過剰増生と考えられる症例や組織の過剰増生に移行した症例が 11 例 11 件含まれていたことから、表 1.6.3-1 のとおり [REDACTED] 改訂が必要と判断した。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

表 1.6.3-1 「使用上の注意」の新旧対応表

[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]				[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

(2) 有効性

新たな問題は認められていないことから、注意事項等情報の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」より、安全性検討事項に関連する副作用の発現傾向の上昇や新たな安全性検討事項は認められていないことから、本剤の医薬品リスク管理計画において、安全性検討事項の変更はなく、追加のリスク最小化活動「医療従事者向け資材の提供」及び追加の医薬品安全性監視活動「使用成績調査」は終了して差し支えないと判断した。また、「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」より、使用実態下における有効性に特段の問題が認められていないことから、有効性に関する調査・試験の追加は必要ないと考える。表 1.6.4-1 に医薬品リスク管理計画書の概要の新旧対応表を示す。

表 1.6.4-1 医薬品リスク管理計画書の概要の新旧対応表

現行	新
2.医薬品安全性監視計画の概要 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <u>使用成績調査</u>	2.医薬品安全性監視計画の概要 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <u>なし</u>
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要 <u>使用成績調査</u>	3.有効性に関する調査・試験の計画の概要 <u>なし</u>
4.リスク最小化計画の概要 ・ 通常のリスク最小化活動 ・ 追加のリスク最小化活動 <u>医療従事者向け資材の提供</u>	4.リスク最小化計画の概要 ・ 通常のリスク最小化活動 ・ 追加のリスク最小化活動 <u>なし</u>

1.7 引用文献の一覧
該当なし

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：22800AMX00684000、22800AMX00685000

承認年月日：2016 年 9 月 28 日

薬効分類：87279

再審査期間：6 年

販売名：リグロス歯科用液キット 600 μ g、リグロス歯科用液キット 1200 μ g

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

含量及び剤形：1 キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）0.81mg（97.2 万国標準単位）
を含有する用時溶解液剤、1 キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.41mg
（169.2 万国標準単位）を含有する用時溶解液剤

用法及び用量：歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

効能又は効果：歯周炎による歯槽骨の欠損

薬価収載年月日：2016 年 11 月 18 日

発売年月日：2016 年 12 月 1 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備考：

- ・本品目は医薬品たるコンビネーション製品である。

- ・担当者：安全性情報部 臨床調査グループ

連絡先：TEL E-mail

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名

KCB-1D臨床薬理試験 (1D-04)

KCB-1D歯周組織再生試験(第II相) (1D-01)

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) (1D-02)

KCB-1D歯周組織再生試験(第III相・検証的試験) (1D-03)

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) (1D-05)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	429 例
副作用等の発現症例数	54 例
副作用等の発現割合	12.59%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
神経系障害	1 (0.23)
頭痛	1 (0.23)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.23)
適用部位紅斑	1 (0.23)
適用部位腫脹	1 (0.23)
臨床検査	51 (11.89)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.23)
尿中アルブミン陽性	27 (6.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.70)
尿中 β 2ミクログロブリン増加	17 (3.96)
β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	16 (3.73)
血中ビリルビン増加	2 (0.47)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.47)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.23)
C-反応性蛋白増加	6 (1.40)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.23)
総蛋白増加	1 (0.23)
白血球数減少	1 (0.23)
好中球百分率減少	1 (0.23)
単球百分率増加	1 (0.23)
リンパ球百分率増加	1 (0.23)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.23)
処置部位反応	1 (0.23)

MedDRA/J version (17.1)

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2021 年 2 月	「副作用」の項に「硬結」及び「肥厚」を追加	自主改訂

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
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	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		

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
・市販直後調査 ・使用成績調査	・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の提供

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：リグロス歯科用液キット 600 μ g/1200 μ g 使用成績調査	
目的	使用実態下における歯肉剥離搔爬手術に際し、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並びに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	EDC システムを用いた中央登録方式
対象患者	歯肉剥離搔爬手術に際し、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	2017 年 6 月 23 日～2021 年 5 月 31 日
目標症例数	約 1,000 例の登録により、安全性解析対象症例として少なくとも 600 例を収集する
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	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： ・2021 年 1 月 25 日 RMP（2021 年 2 月 5 日付提出）の安全性検討事項「重要な潜在的リスク」の変更に伴い、実施計画書の安全性検討事項の「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、重点調査事項の「投与部位における異常所見の発現」を「口腔内における異常所見の発現」に変更した。

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査における情報提供	
目的	本剤の適正な使用に関する理解を促し、副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して副作用等の被害を最小限にするため。
安全性検討事項	－
具体的な方法	原則本剤納入前に医薬情報担当者が納入先医療機関に対して市販直後調査の説明および協力依頼を行なった。 また納入開始後 2 か月間は概ね 2 週間に 1 回、その後は概ね 1 か月以内に 1 回の頻度で、本剤の適正使用を促すとともに、有害事象等が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。
実施期間	販売開始後 6 か月間（2016 年 12 月 1 日～2017 年 5 月 31 日）
備考	

活動の名称：医療従事者向け資材の提供	
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材を提供することにより適正使用を図る。 ・企業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	2016 年 12 月 1 日（販売開始日）～（継続中）
備考	添付資料 2.4.2.

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	75	112	11	14	68	98
感染症および寄生虫症	8	8	2	2	6	6
蜂巣炎	2	2	0	0	2	2
感染	1	1	1	1	0	0
骨髓炎	2	2	1	1	1	1
歯周炎	2	2	0	0	2	2
歯膿瘍	1	1	0	0	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
乳頭腫	1	1	0	0	1	1
頭頸部癌	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
出血性障害	1	1	0	0	1	1
免疫系障害	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	0	0	1	1
神経系障害	3	3	1	1	2	2
体位性めまい	1	1	0	0	1	1
嗅覚錯誤	1	1	0	0	1	1
三叉神経麻痺	1	1	1	1	0	0
耳および迷路障害	1	1	0	0	1	1
片耳難聴	1	1	0	0	1	1
心臓障害	1	1	0	0	1	1
冠動脈瘤	1	1	0	0	1	1
血管障害	3	3	0	0	3	3
白衣性高血圧	1	1	0	0	1	1
内出血	2	2	0	0	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1
鼻出血	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	17	22	2	3	16	19
口角口唇炎	1	1	0	0	1	1
歯槽異常	2	2	0	0	2	2
歯肉障害	2	2	0	0	2	2
歯肉びらん	1	1	0	0	1	1
口唇腫脹	3	3	0	0	3	3
口腔内出血	1	1	0	0	1	1
口腔内痛	2	3	2	2	1	1
歯痛	1	1	0	0	1	1
大腸ポリープ	1	1	0	0	1	1
歯槽骨吸収	2	2	0	0	2	2
口腔腫脹	5	5	1	1	4	4
皮膚および皮下組織障害	4	4	0	0	4	4
湿疹	1	1	0	0	1	1
皮下気腫	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	2	2	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害	4	4	1	1	3	3
背部痛	1	1	0	0	1	1
頸部痛	1	1	0	0	1	1
骨膜炎	1	1	0	0	1	1
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
異常感	1	1	0	0	1	1
疼痛	3	3	0	0	3	3
腫脹	2	2	0	0	2	2
顔面腫脹	28	28	3	3	25	25
圧痛	1	1	0	0	1	1
適用部位内出血	1	1	0	0	1	1
適用部位出血	3	3	0	0	3	3
臨床検査	1	1	0	0	1	1
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	2	2	0	0	2	2
眼窩周囲血腫	1	1	0	0	1	1
処置後出血	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.0)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語(PT)が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数									
	2016/4/4 ～ 2016/10/3	2016/10/4 ～ 2017/4/3	2017/4/4 ～ 2017/10/3	2017/10/4 ～ 2018/4/3	2018/4/4 ～ 2019/4/3	2019/4/4 ～ 2020/4/3	2020/4/4 ～ 2021/4/3	2021/4/4 ～ 2022/4/3	2022/4/4 ～ 2022/9/27	再審査期間中の 合計
感染症および寄生虫症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
骨髓炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	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)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
骨転移	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性新生物	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
頭頸部癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
神経系障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
三叉神経麻痺	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	0	1	1	1	0	1	3
口腔内痛	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
口腔粘膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
口腔腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
皮膚肥厚	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	1	1	1	0	4
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
筋硬化症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
軟部組織腫瘍	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2	1	2	3	1	1	6
適用部位紅斑	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
適用部位疼痛	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脂肪組織増加	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
適用部位腫脹	0	0	0	1	0	0	1	1	1	4
硬結	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
適用部位硬結	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
出荷数量	リグロス歯科用液キット600μg	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット
	リグロス歯科用液キット1200μg	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット	■ キット
	原薬	■ g	■ g	■ g	■ g	■ g	■ g	■ g	■ g	■ g

MedDRA/J version (25.0)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：リグロス歯科用液キット600μg/1200μg 使用成績調査

安全性解析対象症例数	1225	
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）
重要な特定されたリスク	—	—
該当なし	—	—
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 (0.00%)	0 (0.00%)
投与部位近傍の組織の過剰増生 ^{※2}	0 (0.00%)	3 (0.24%)

MedDRA/J version (25.0)

※1：MedDRA 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

MedDRA PT：「脂肪」、「軟部組織腫瘍」、「硬結」又は「肥厚」を含む事象

MedDRA LLT：「筋硬結」又は「歯槽骨過形成」を含む事象

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：リグロス歯科用液キット600μg／1200μg 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1225
副作用等の発現症例数	17
副作用等の発現割合	1.39%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (0.08%)
蜂巣炎	1 (0.08%)
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）	1 (0.08%)
骨転移	1 (0.08%)
悪性新生物	1 (0.08%)
心臓障害	1 (0.08%)
冠動脈瘤	1 (0.08%)
血管障害	1 (0.08%)
白衣性高血圧	1 (0.08%)
胃腸障害	5 (0.41%)
歯肉障害	1 (0.08%)
歯肉肥厚	1 (0.08%)
大腸ポリープ	1 (0.08%)
口腔腫脹	2 (0.16%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (0.90%)
適用部位疼痛	5 (0.41%)
顔面腫脹	4 (0.33%)
圧痛	1 (0.08%)
適用部位腫脹	10 (0.82%)
適用部位硬結	1 (0.08%)
粘膜硬結	1 (0.08%)

MedDRA/J Ver(25.0)