

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成



剤形	外用液剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意 — 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	600 μ g： 凍結乾燥品：1キット中トラフェルミン（遺伝子組換え）0.81mg （97.2万国標準単位） 1200 μ g： 凍結乾燥品：1キット中トラフェルミン（遺伝子組換え）1.41mg （169.2万国標準単位） 注）本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、過量充填されている。
一般名	和名：トラフェルミン（遺伝子組換え） 洋名：Trafermin（genetical recombination）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年12月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2025年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	7
1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	7
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	7
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V. 治療に関する項目	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 効能又は効果	8
(1) 承認条件	2	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	3. 用法及び用量	8
6. RMPの概要	2	(1) 用法及び用量の解説	8
II. 名称に関する項目	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
(1) 和名	3	5. 臨床成績	9
(2) 洋名	3	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) 名称の由来	3	(2) 臨床薬理試験	9
2. 一般名	3	(3) 用量反応探索試験	10
(1) 和名(命名法)	3	(4) 検証的試験	15
(2) 洋名(命名法)	3	(5) 患者・病態別試験	20
(3) ステム(stem)	3	(6) 治療的使用	21
3. 構造式又は示性式	3	(7) その他	22
4. 分子式及び分子量	3	VI. 薬効薬理に関する項目	23
5. 化学名(命名法)又は本質	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	2. 薬理作用	23
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	23
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(2) 溶解性	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(3) 吸湿性	4	1. 血中濃度の推移	25
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(6) 分配係数	4	(3) 中毒域	25
(7) その他の主な示性値	4	(4) 食事・併用薬の影響	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4	(1) 解析方法	25
IV. 製剤に関する項目	5	(2) 吸収速度定数	25
1. 剤形	5	(3) 消失速度定数	25
(1) 剤形の区別	5	(4) クリアランス	25
(2) 製剤の外観及び性状	5	(5) 分布容積	25
(3) 識別コード	5	(6) その他	25
(4) 製剤の物性	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
(5) その他	5	(1) 解析方法	25
2. 製剤の組成	5	(2) パラメータ変動要因	25
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	4. 吸収	26
(2) 電解質等の濃度	5	5. 分布	26
(3) 熱量	5	(1) 血液-脳関門通過性	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	26
4. 力価	6	(3) 乳汁への移行性	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(4) 髄液への移行性	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(5) その他の組織への移行性	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(6) 血漿蛋白結合率	27
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	6. 代謝	27
9. 溶出性	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	27
10. 容器・包装	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率	27
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27
(2) 包装	7		

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	27	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	36
7. 排泄	27	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	36
8. トランスポーターに関する情報	28	11. 再審査期間	36
9. 透析等による除去率	28	12. 投薬期間制限に関する情報	37
10. 特定の背景を有する患者	28	13. 各種コード	37
11. その他	28	14. 保険給付上の注意	37
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 ..	29	XI. 文献	38
1. 警告内容とその理由	29	1. 引用文献	38
2. 禁忌内容とその理由	29	2. その他の参考文献	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	29	XII. 参考資料	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	29	1. 主な外国での発売状況	39
5. 重要な基本的注意とその理由	29	2. 海外における臨床支援情報	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	29	XIII. 備考	40
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	40
(2) 腎機能障害患者	29	(1) 粉砕	40
(3) 肝機能障害患者	29	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	40
(4) 生殖能を有する者	29	2. その他の関連資料	40
(5) 妊婦	29	(1) 患者向け説明用資材	40
(6) 授乳婦	29	(2) 取扱説明書	41
(7) 小児等	30	(3) GS1 コード	43
(8) 高齢者	30		
7. 相互作用	30		
(1) 併用禁忌とその理由	30		
(2) 併用注意とその理由	30		
8. 副作用	30		
(1) 重大な副作用と初期症状	30		
(2) その他の副作用	30		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31		
10. 過量投与	31		
11. 適用上の注意	31		
12. その他の注意	32		
(1) 臨床使用に基づく情報	32		
(2) 非臨床試験に基づく情報	32		
IX. 非臨床試験に関する項目	33		
1. 薬理試験	33		
(1) 薬効薬理試験	33		
(2) 安全性薬理試験	33		
(3) その他の薬理試験	33		
2. 毒性試験	33		
(1) 単回投与毒性試験	33		
(2) 反復投与毒性試験	34		
(3) 遺伝毒性試験	34		
(4) がん原性試験	34		
(5) 生殖発生毒性試験	34		
(6) 局所刺激性試験	34		
(7) その他の特殊毒性	35		
X. 管理的事項に関する項目	36		
1. 規制区分	36		
2. 有効期間	36		
3. 包装状態での貯法	36		
4. 取扱い上の注意	36		
5. 患者向け資材	36		
6. 同一成分・同効薬	36		
7. 国際誕生年月日	36		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日 ..	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リグロス®歯科用液キットは、遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造したヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor : bFGF、一般名：トラフェルミン（遺伝子組換え））を主成分とする歯周組織再生剤である。

bFGFは線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞など創傷治癒に関わる種々の細胞に対して遊走や増殖促進作用を有し、臨床試験において褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）に対する有効性及び安全性が確認され、フィブラスト®スプレーの販売名で2001年4月に製造販売承認を取得、同年6月より販売されている。

さらにbFGFは、非臨床試験において歯周組織欠損部への投与により未分化間葉系細胞、歯根膜由来細胞に対する増殖促進作用と血管新生促進作用を示し、これらの作用により増殖した細胞は骨芽細胞、セメント芽細胞への分化を経て、歯槽骨、セメント質及び歯根膜の新生並びに結合組織性付着の再構築による歯周組織の再生を促進することが明らかとなった。

これらのことから、科研製薬株式会社は、bFGFが歯周炎で破壊された歯周組織を再生する医薬品になりうると考え、開発を進めた。臨床応用に際し、投与時の液垂れを防止し、かつ多様な骨欠損の形状に対応するため、適度な粘稠性を有する外用液剤とした。2001年から約1,000例の歯肉剥離掻爬手術（フラップ手術）を施行する歯周炎患者を対象とした5つの臨床試験を日本国内で実施した結果、歯槽骨の増加など歯周組織再生に対する有効性及び安全性が確認され、リグロス®歯科用液キットの販売名で2016年9月に製造販売承認を取得した。

2022年12月に再審査申請を行った結果、2024年9月医薬品、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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) エナメルマトリックスデリバティブ（EMD）対照比較試験の主要評価項目である新生歯槽骨の増加量において、EMDに対するトラフェルミンの優越性が認められた。（「IV. 治療に関する項目」の項参照）
- (2) 歯槽骨、セメント質及び歯根膜の再生を促進し、結合組織性付着を形成させる。（「IV. 治療に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- (3) 副作用として、適用部位および適用部位近傍における腫脹、硬結、肥厚、疼痛等が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、カートリッジに充填したトラフェルミンを含有する凍結乾燥品及びカートリッジに充填した粘稠性を有する溶解液を組み合わせたキット製剤である。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- (2) 混合・投与用部材を用いることで、凍結乾燥品を溶解液で容易に溶解することが可能である。また、溶解液の凍結乾燥品への添加から混合までの調製は、薬剤に対して非接触により衛生的に行うことができる。したがって、微生物汚染や異物の混入を防止することが可能である。貼薬針は、先端に刃先がない特殊な形状を有している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	-
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	-
最適使用推進ガイドライン	無	-
保険適用上の留意事項通知	無	-

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2016年9月の製造販売承認取得の際に、「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が承認条件として付された。再審査の結果、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等が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、2024年9月25日の再審査結果公示に伴い承認条件は解除された。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

本剤の再審査申請時のRMPは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

リグロス®歯科用液キット 600µg
リグロス®歯科用液キット 1200µg

(2) 洋 名

Regroth® Dental Kit 600µg
Regroth® Dental Kit 1200µg

(3) 名称の由来

再び (Re) + (歯周組織が) 増殖する (growth) から命名

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

トラフェルミン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Trafermin (genetical recombination) (JAN)
Trafermin (INN)

(3) ステム (stem)

-fermin : fibroblast 成長因子

3. 構造式又は示性式

R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser

R=Ala-Ala (65%以上)

R=Ala (35%以下)

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₇₆₄H₁₂₀₁N₂₁₇O₂₁₉S₆ (65%以上) 及び C₇₆₁H₁₁₉₆N₂₁₆O₂₁₈S₆ (35%以下)

分子量 : 17,122.42 及び 17,051.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 (C₇₆₄H₁₂₀₁N₂₁₇O₂₁₉S₆; 分子量: 17,122.42) 及び 153 個 (C₇₆₁H₁₁₉₆N₂₁₆O₂₁₈S₆; 分子量: 17,051.35) のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端; Ala-Ala : 65%以上、Ala : 35%以下)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名、別名 : bFGF、FGF-2

治験成分記号 : KCB-1D

CAS 登録番号 : 131094-16-1 (154 個のアミノ酸残基からなるたん白質)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

等電点：約 10

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果※
苛酷試験	5℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	沈殿物が認められ規格外となった。類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
	10℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	無色ガラスアンプル	21 日 (50 万 Lux・hr)	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	25℃ ケミカルランプ	無色ガラスアンプル	13 日	沈殿物、類縁物質の増加が認められ規格外となった。
長期保存試験	-70℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	36 カ月	規格内であった。
加速試験	-20℃ 暗所	ポリプロピレン製 気密容器	12 カ月	規格内であった。

※試験項目：性状、確認試験、純度試験、定量 等

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・電気泳動（ウエスタンブロット法）

定量法

- ・総タンパク質量（ローリー法）
- ・比活性（バイオアッセイ法）

IV. 製剤に関する項目

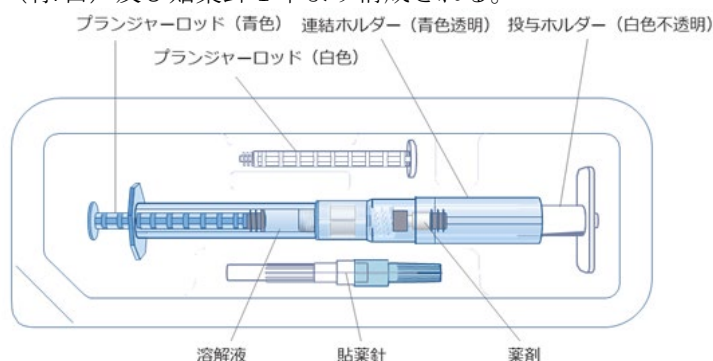
1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は、原薬を含有する凍結乾燥品を添付溶解液にて用時溶解して用いる外用液剤であり、凍結乾燥品及び添付溶解液が充填されたガラス製カートリッジを装填した調液・投与用ユニット、貼薬針を組み合わせたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

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



販売名	リグロス歯科用液キット 600 μ g	リグロス歯科用液キット 1200 μ g
外観	〈凍結乾燥品〉白色の塊又は粉末である。 〈添付溶解液〉無色澄明な粘稠性のある液である。	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	1 キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）0.81mg [*] （97.2 万国際標準単位）	1 キット中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.41mg [*] （169.2 万国際標準単位）
添加剤	〈凍結乾燥品〉エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH 調整剤 〈添付溶解液〉ヒドロキシプロピルセルロース	

※ 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

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
添付溶解液	0.27mL/1 キット [※]	0.47mL/1 キット [※]

※ 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、過量充填されている。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トラフェルミン由来の類縁物質で、主に重合体、低分子化分解物、スクシンイミド体、脱アミド体及び酸化体など。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈凍結乾燥品〉

凍結乾燥品は冷蔵庫保存（5 \pm 3 $^{\circ}$ C、暗所）するとき、36 ヶ月間安定であることが確認された。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 ^{※1}
苛酷試験	-20 \pm 5 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	1 ヶ月	規格内であった。
	50 \pm 2 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	1 ヶ月	類縁物質の増加が認められ規格外となった。
	25 \pm 2 $^{\circ}$ C D65 蛍光ランプ (1000lx)	カートリッジ (密封容器) ^{※2}	総照度 120 万 lx \cdot hr (総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m ² 以上)	類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
		カートリッジ (密封容器) /紙箱		規格内であった。
カートリッジ (密封容器) /遮光 (対照)	規格内であった。			
長期保存試験	5 \pm 3 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	36 ヶ月	規格内であった。
加速試験	25 \pm 2 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	6 ヶ月	規格内であった。

※1 試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、定量 等

※2 0.2mL トラフェルミン凍結乾燥品で経時変化が認められたことから 0.4mL トラフェルミン凍結乾燥品での試験は省略した

〈添付溶解液〉

溶解液は冷蔵庫保存（5 \pm 3 $^{\circ}$ C、暗所）するとき、36 ヶ月間品質の変化はないことが確認された。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果 ^{※1}
苛酷試験	-20 \pm 5 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	1 ヶ月	規格内であった。
	40 \pm 2 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	1 ヶ月	規格内であった。
	25 \pm 2 $^{\circ}$ C D65 蛍光ランプ (1000lx)	カートリッジ (密封容器) ^{※2}	総照度 120 万 lx \cdot hr (総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m ² 以上)	粘度の低下が認められ規格外となった。
		カートリッジ (密封容器) /紙箱		規格内であった。
カートリッジ (密封容器) /遮光 (対照)	規格内であった。			
長期保存試験	5 \pm 3 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	36 ヶ月	規格内であった。
加速試験	25 \pm 2 $^{\circ}$ C 暗所	カートリッジ (密封容器)	6 ヶ月	規格内であった。

※1 試験項目：性状、確認試験、粘度 等

※2 0.2mL トラフェルミン凍結乾燥品で経時変化が認められたことから 0.4mL トラフェルミン凍結乾燥品での試験は省略した

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「XIII. 2. (2) 取扱説明書」の項を参照

〈溶解後の安定性試験〉

調製後は速やかに使用することが望ましい。

保存条件	保存形態	保存期間	結果※1
25±2℃ 暗所	カートリッジ（密封容器） ／投与ホルダー	24 時間	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、力価に変化はなかった。
25±2℃ 白色蛍光ランプ （500lx）	カートリッジ（密封容器） ／投与ホルダー	12 時間	類縁物質の増加が認められ規格外となったが、力価に変化はなかった。

※1 試験項目：性状、純度試験、定量（力価）等

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

歯周包帯との適合性

臨床適用時に同時に使用される可能性がある歯周包帯と本剤との適合性について、37℃・24 時間の条件で、外観、pH 及び定量法により確認した。その結果、pH の上昇傾向及び歯周包帯からの溶出物による重合体の増加傾向が確認された。しかし、増加が確認された重合体は生物学的活性を有する既知のものであった。したがって、本剤と歯周包帯の接触において、安全性及び有効性に影響を与える経時変化は認められず、本剤と歯周包帯は併用できると判断された¹⁾。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈リグロス歯科用液キット 600 μg、同 1200 μg〉
（凍結乾燥品・添付溶解液）×1 本
取扱説明書を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本体	容器
投与ホルダー……………PP、ガラス	台紙……………PE
連結ホルダー……………PC、ガラス、金属	成形シート……………PET
貼薬針	個装箱……………PP 紙
針ケース……………PP	

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

刺激性

トラフェルミンをヒドロキシプロピルセルロース（HPC）溶液にて調製した溶液を用い、ラット口腔粘膜刺激性試験及びイヌ歯肉一次刺激性試験を実施した結果、刺激性は認められなかった²⁾。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

歯周炎による歯槽骨の欠損

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、歯周ポケットの深さが4mm以上、骨欠損の深さが3mm以上の垂直性骨欠損がある場合に使用すること。
- 5.2 本剤は、インプラント治療に関する有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される骨欠損部位に対しては、他の適切な治療法を考慮すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用量反応試験（「5. (3) 用量反応探索試験②」の項を参照）における投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値はプラセボ群 15.10%、トラフェルミン 0.2%群 32.72%、0.3%群 50.57%、0.4%群 45.18%であり、プラセボ群に対してすべてのトラフェルミン群で有意に高かった（ $P \leq 0.005$ 、Dunnett の多重比較）。また、用量反応の傾向性を検討した結果、トラフェルミン 0.3%から飽和する用量反応パターンが寄与率 98.7%と最も高かった。

その後、有効性検証試験（「5. (4) 1) 有効性検証試験」の項を参照）でトラフェルミン 0.3%の有効性を検証し、安全に使用できると判断した。これより、トラフェルミン 0.3%は臨床推奨用量として適切と判断した。

また、骨欠損を満たす量は骨欠損の形態や深さ等によって異なるため、市販後は 1D-04 試験及び 1D-05 試験と同様に骨欠損 1 ヶ所当たりの投与量を規定せず、骨欠損を満たすための適量を投与することとし、薬剤の曝露を最小にすることが妥当と考え、上記の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の使用にあたっては「17.臨床成績」の項を参照し適切な量を用いること。 [17.1.2参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料/参考資料の別 試験の phase 試験区分、試験番号		目的	盲検性 対象	治験薬 (投与量)	被験 者数*1	観察期間*2	主要評価項目*3		
参考資料	I	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	
					トラフェルミン 1 μ g	6			
					トラフェルミン 3 μ g	6			
					トラフェルミン 10 μ g	6			
					トラフェルミン 30 μ g	6			
評価資料	II	探索的試験 1D-01	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2mL)	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	
					0.03%製剤 (0.2mL)	19			
					0.1%製剤 (0.2mL)	20			
					0.3%製剤 (0.2mL)	20			
	II	探索的試験 1D-01A	安全性	非盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2mL)	19	安全性： 投与 83 週後～132 週後 (観察時点)	口腔内の安全性	
					0.03%製剤 (0.2mL)	15			
					0.1%製剤 (0.2mL)	17			
					0.3%製剤 (0.2mL)	16			
	II	用量反応試験 1D-02	薬物動態 有効性 安全性	二重盲検*4 歯周炎患者	プラセボ (0.2mL)	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	
					0.2%製剤 (0.2mL)	68			
					0.3%製剤 (0.2mL)	58			
					0.4%製剤 (0.2mL)	64			
	III	I	検証的試験 1D-03	有効性 安全性	二重盲検 歯周炎患者	プラセボ (0.2mL)	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
						0.3%製剤 (0.2mL)	215		
		II	臨床薬理試験 1D-04	薬物動態 安全性	非盲検 歯周炎患者	0.3%製剤 (0.2mL)	8	安全性：4週間 臨床検査：4週間	薬物動態 安全性
0.3%製剤 (0.6mL)						17			
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		
EMD (適量)	113								
0.3%製剤 (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) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (1B-01)

健康成人男子 32 名を対象に、トラフェルミン 1 μ g、3 μ g、10 μ g、30 μ g を急速静注で単回投与し、血清中及び尿中トラフェルミン濃度を投与後 24 時間まで経時的に測定した。

3 μ g 群、10 μ g 群及び 30 μ g 群で定量限界 (0.01ng/mL) 以上の濃度を示した時点までの AUC は、それぞれ 0.021 \pm 0.009ng \cdot hr/mL、0.154 \pm 0.040ng \cdot hr/mL 及び 0.482 \pm 0.136ng \cdot hr/mL であり用量相関性が認められた。トラフェルミンは 2 相性の消失を示し、30 μ g 群の T_{1/2} (α) 及び T_{1/2} (β) はそれぞれ 0.08 \pm 0.02hr 及び 0.48 \pm 0.08hr と速やかな消失が認められた。また、V_d 及び CL_{total} はそれぞれ 0.317 \pm 0.101L/kg 及び 1.064 \pm 0.309 L/hr/kg であった。尿中トラフェルミン濃度は全被験者で定量限界 (0.02ng/mL) 未満であった。

3) 健康成人男子における第 I 相臨床試験 (1B-01) (社内資料)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 単回投与試験 (1D-04)

歯周炎患者を対象に、フラップ手術時に歯槽骨欠損部へトラフェルミン 0.3% 0.2mL 又は 0.6mL (0.2mL 群 8 名、0.6mL 群 17 名) を単回投与し、投与 24 時間後までの血清中トラフェルミン濃度を経時的に測定した。血清中トラフェルミン濃度は、0.2mL 群では投与前に最高値 $0.0035 \pm 0.00535 \text{ ng/mL}$ を、0.6mL 群では登録前検査時と投与 2 時間後に同程度の高値 (それぞれ $0.0035 \pm 0.00616 \text{ ng/mL}$ 及び $0.0036 \pm 0.00402 \text{ ng/mL}$) を示し、いずれの群でも投与後の血清中トラフェルミン濃度の増加はみられなかった。0.2mL 群及び 0.6mL 群の C_{\max} はそれぞれ $0.0058 \pm 0.00534 \text{ ng/mL}$ 及び $0.0053 \pm 0.00503 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-24\text{hr}}$ はそれぞれ $0.0518 \pm 0.05425 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $0.0475 \pm 0.03201 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、投与量の増加に伴う C_{\max} 及び $AUC_{0-24\text{hr}}$ の増加はみられなかった。

以上より、トラフェルミンの投与量を 0.6mL に増加した場合でも、血清中で検出されたトラフェルミンは内在性 bFGF の濃度範囲を超えるものではないと考えた。

4) 辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相臨床試験 (1D-04) (社内資料)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

① プラセボを含む用量反応同時対照による二重盲検試験 (1D-01)

目的	トラフェルミン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	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
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 79 名 (プラセボ群 20 名、0.03%群 19 名、0.1%群 20 名、0.3%群 20 名)
選択基準	<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 残存歯槽骨頂より 3mm 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 (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 (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 (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 (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 (6) 20 歳以上 65 歳未満の患者 (性別、入院・外来は問わない) (7) 治験の内容を理解し、同意能力のある患者 (8) 治験スケジュールに沿って来院できる患者
試験方法	<p>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以下の用量(1)~(4)のいずれかを単回投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) プラセボ群: トラフェルミンを含有しない製剤 0.2mL (2) 0.03%群: トラフェルミンとして $60 \mu\text{g}$ (7.2 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL (3) 0.1%群: トラフェルミンとして $200 \mu\text{g}$ (24 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL (4) 0.3%群: トラフェルミンとして $600 \mu\text{g}$ (72 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL
評価項目	<p>【有効性】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 投与 36 週後の歯槽骨の高さの増加率 2. 臨床的アタッチメントレベルの増加量 <p>【安全性】</p> <p>全身所見、臨床検査、口腔内所見</p>

結果	<p>【有効性】</p> <p>1. 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。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ものの、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。</p> <p>2. 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は、用量の増加に伴う反応性はみられなかった。 用量反応の傾向性は、寄与率*の分析より 0.3%群から立ち上がる用量反応パターンと考えられた。 *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。</p> <p>【安全性】</p> <p>副作用はトラフェルミンを投与した 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。 0.3%以下の用量では投与部位からのトラフェルミン血中移行性については、移行がないものと推察された。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、いずれの検体でもトラフェルミン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トラフェルミン抗体の産生がみられないと考えられた。</p>
結論	<p>有効性では、0.3%濃度のトラフェルミンは、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、中等度の疼痛 1 件がみられたものの、その他はすべて軽度の副作用であった。トラフェルミン抗体産生はみられなかった。</p> <p>なお、追跡調査において、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*。</p>

5) 辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相臨床試験（1D-01）（社内資料）

※追跡調査（1D-01A）

探索的試験の結果ではトラフェルミン投与 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。

目的	トラフェルミン投与 36 週以降の歯槽骨、歯肉及び口腔内の状態を調査する。
対象	トラフェルミン歯周組織再生試験（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 67 名 （プラセボ群 19 名、0.03%群 15 名、0.1%群 17 名、0.3%群 16 名）
評価項目	1. 口腔内の有害事象の有無と程度（自覚症状・他覚所見） 2. 歯槽骨の高さ（X線写真） 3. 歯周組織検査
結果	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。

5) 辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相臨床試験（1D-01）（社内資料）

②辺縁性歯周炎患者を対象とした二重盲検・並行群間比較用量 - 反応試験 (1D-02)

目的	辺縁性歯周炎の患者を対象としてトラフェルミン (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 (%) についてトラフェルミン群とプラセボ群との対比較によりトラフェルミン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	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
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 253 名 (プラセボ群 63 名、0.2%群 68 名、0.3%群 58 名、0.4%群 64 名)
選択基準	<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 <ol style="list-style-type: none"> 1) 2壁あるいは3壁性の垂直性骨欠損である 2) 1) の欠損深さが3 mm以上である 3) 1) の欠損が歯間部に認められる (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 (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 (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 (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 (6) 20歳以上の患者 (同意取得時) (7) 性別及び入院・外来の別は不問 (8) 治験の内容を理解し、同意能力のある患者 (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
試験方法	<p>フラップ手術時にスケーリング及びブ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以下の用量(1)~(4)のいずれかを単回投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) プラセボ群：トラフェルミンを含有しない製剤 0.2mL (2) 0.2%群：トラフェルミンとして 400μg (48 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL (3) 0.3%群：トラフェルミンとして 600μg (72 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL (4) 0.4%群：トラフェルミンとして 800μg (96 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL
評価項目	<p>【有効性】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 主要評価項目 <ol style="list-style-type: none"> A) 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率 B) 用量反応の傾向性の探索 2) 副次評価項目 <ol style="list-style-type: none"> A) 投与 36 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量 B) 新生歯槽骨の増加率の経時変化 C) 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化 D) 歯周組織検査値の経時変化 <p>【安全性】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 副作用 2) 血清中抗トラフェルミン抗体 3) 血清中トラフェルミン濃度

結果

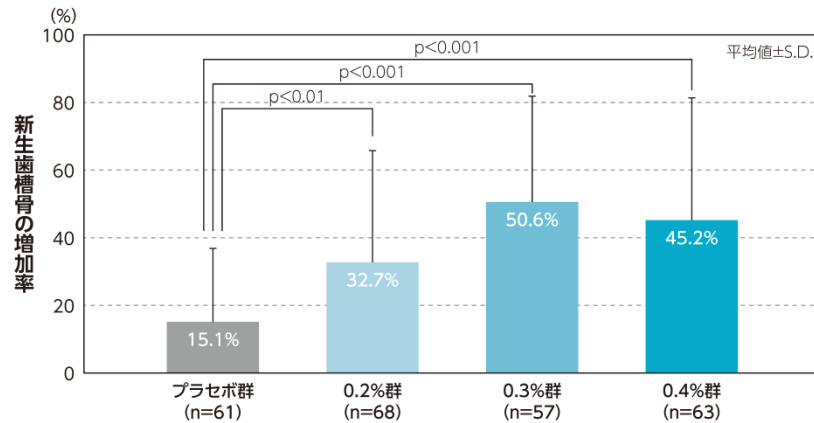
【有効性】

有効性解析対象集団：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

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、いずれのトラフェルミン群でもプラセボ群を有意に上回った ($P < 0.01$)



プラセボ群を基準としたDunnettの多重比較検定
[承認された規格・含量]0.3%
解析対象集団：FAS, LOCF

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。

*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。

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は、プラセボ群 1.79mm に対し、0.2%群 2.12mm、0.3%群 2.32mm 及び 0.4%群 2.24mm であり、有意差はみられないものの、いずれのトラフェルミン群の平均値もプラセボ群の平均値を上回った。

B) 新生歯槽骨の増加率の経時変化

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、トラフェルミン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： $P < 0.001$)。

C) 臨床的アタッチメントレベルの増加量の経時変化

各トラフェルミン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。

D) 歯周組織検査値の経時変化

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

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、その分布からトラフェルミン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。

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

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。

	<p>【安全性】 安全性解析対象集団：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</p> <p>1) 副作用 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。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。</p> <p>2) 血清中トラフェルミン濃度 40 名 (プラセボ群 11 名、0.2%群 10 名、0.3%群 10 名、0.4%群 9 名) の血清中トラフェルミン濃度を測定し、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トラフェルミン濃度が検出された (0.01ng/mL～0.02ng/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トラフェルミン濃度が検出されており (0.01ng/mL～0.03ng/mL)、検出された血清中トラフェルミン濃度は内在性 bFGF であったと考えられた。</p> <p>3) 血清中抗トラフェルミン抗体 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 800µg) 以下の濃度の歯槽骨欠損部単回投与ではトラフェルミン抗体が産生されないと考えられた。</p>
<p>結論</p>	<p>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トラフェルミン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。</p> <p>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。</p>

6) 辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相臨床試験 (1D-02) (社内資料)

*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。

A) 投与 72 週後の新生歯槽骨の増加率

FAS (Full analysis set) 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、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。

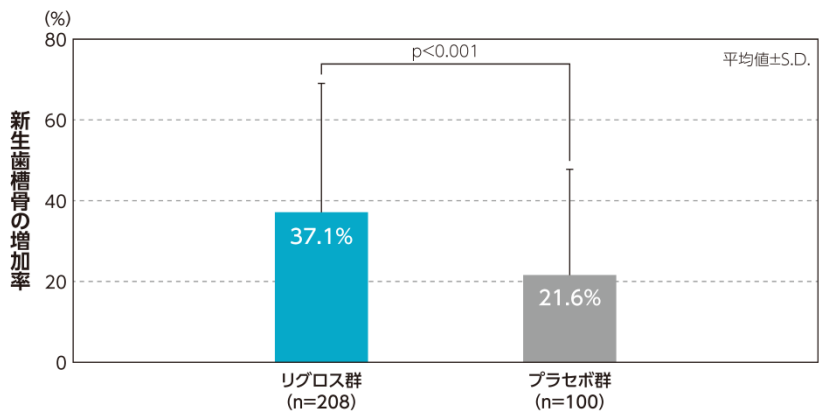
B) 投与 72 週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量

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、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 2mm 程度認められ、歯肉付着が維持されたものと考えた。

(4) 検証的試験

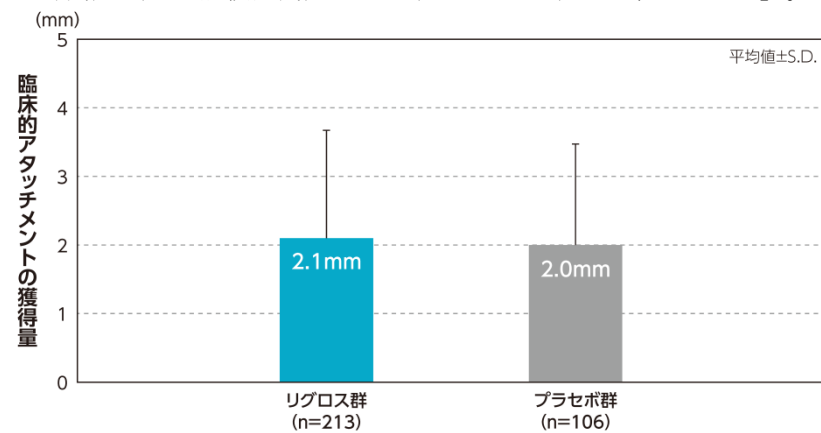
1) 有効性検証試験

①国内第 III 相試験 (1D-03)

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%トラフェルミンを投与し、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、トラフェルミンが歯周組織再生効果を有することを検証する。また、トラフェルミンの安全性を検討する。								
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較								
対象	歯肉剥離掻爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者 323 例 試験薬 (本剤) 群 : 215 名 対照薬 (プラセボ) 群 : 108 名								
試験方法	歯肉剥離掻爬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試験薬または対照薬を 0.2mL 単回投与する。 試験薬 : トラフェルミンとして 600 μ g (72 万国際単位) を含有する製剤 0.2mL 対照薬 : トラフェルミンを含有しないプラセボ製剤 0.2mL								
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>A) 治験薬投与36週後の新生歯槽骨の増加率</p> <p>B) 治験薬投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量</p> <p>2) 有効性の副次評価項目</p> <p>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</p> <p>B) 歯周組織検査値の経時変化</p> <p>【安全性】</p> <p>1) 副作用発現の有無</p> <p>2) 血清中抗トラフェルミン抗体</p>								
結果	<p>【有効性】</p> <p>有効性解析対象集団 :</p> <p>FAS (Full analysis set) : プラセボ群 107 名、0.3%群 213 名、計 320 名</p> <p>PPS (Per protocol set) : プラセボ群 99 名、0.3%群 205 名、計 304 名</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>A) 治験薬投与36週後の新生歯槽骨の増加率</p> <p>有投与36週後の新生歯槽骨の増加率は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">投与 36 週後の新生歯槽骨の増加率の平均値</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>本剤群 (208 例)</th> <th>プラセボ群 (100 例)</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> <th>P 値^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>37.1\pm32.0%</td> <td>21.6\pm26.3%</td> <td>15.6 [8.3, 22.8] %</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">注) t 検定 平均値\pm標準偏差</p>  <p style="text-align: center;">解析対象集団 : FAS, LOCF 平均値の群間差 : 15.6% (95%信頼区間 : 8.3, 22.8) (p<0.001, Aspin-Welchの検定)</p>	本剤群 (208 例)	プラセボ群 (100 例)	群間差 [95%信頼区間]	P 値 ^{注)}	37.1 \pm 32.0%	21.6 \pm 26.3%	15.6 [8.3, 22.8] %	P<0.001
本剤群 (208 例)	プラセボ群 (100 例)	群間差 [95%信頼区間]	P 値 ^{注)}						
37.1 \pm 32.0%	21.6 \pm 26.3%	15.6 [8.3, 22.8] %	P<0.001						

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]。

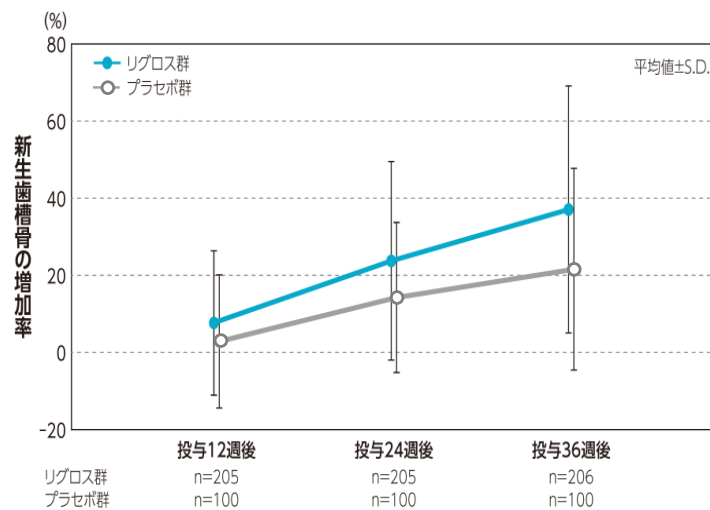


解析対象集団: FAS, LOCF
平均値の群間差: 0.1mm (95%信頼区間: -0.25, 0.47) (p=0.541, Studentのt検定)

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)。



解析対象集団: FAS
平均値の群間差: 24週後 9.5% (95%信頼区間: 3.7, 15.3), 36週後 15.5% (95%信頼区間: 8.2, 22.8) (p<0.01, 経時測定型分散分析)

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。

	<p>B) 歯周組織検査値の経時変化</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>【安全性】 安全性解析対象集団：プラセボ群 108 名、0.3%群 215 名、計 323 名</p> <p>1) 副作用の発現割合 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。両投与群の副作用の発現割合に違いはみられなかった。 本剤群における主な副作用は尿中アルブミン陽性 7.0% (15/215 例)、尿中 NAG 上昇 6.5% (14/215 例)、尿中 B₂ ミクログロブリン上昇 6.0% (13/215 例) 等であった。</p> <p>2) 血清中抗トラフェルミン抗体 血清中抗トラフェルミン抗体の測定では、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%群に血清中抗トラフェルミン抗体が陽性を示した被験者はいなかった。</p>
結論	<p>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、トラフェルミンの安全性は、プラセボと変わるものではなく、大きな問題はないと考えられた。</p>

7) Kitamura M, et al. : J Bone Miner Res. 2016 ; 31(4) : 806-814

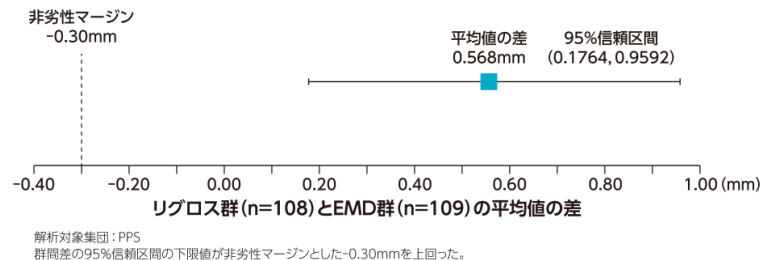
8) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験 (1D-03)
(2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.5)

②国内第 III 相試験 (1D-05) (エナメルマトリックスデリバティブ (EMD) 対照比較試験)

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、トラフェルミンの歯周組織再生効果を検証する。						
デザイン	多施設共同、無作為化、盲検化、並行群間比較						
対象	歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者 231 例 本剤群：115 例 EMD 群：116 例						
試験方法	フラップ手術時に、対象となる歯周組織欠損部に試験薬または対照薬を適量塗布する。 試験薬：1 シリンジ 0.4mL 中にトラフェルミン（遺伝子組換え）1.2mg（144 万国 際標準単位）を含有 対照薬：1 シリンジ 0.7mL 中にエナメルマトリックスデリバティブ（EMD）21mg を含有						
評価項目	【有効性】 1) 主要評価項目 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量 2) 副次評価項目 A) 手術 36 週後の新生歯槽骨の増加率 B) 新生歯槽骨の増加量及び増加率の経時変化 C) 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 D) 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 【安全性】 1) 有害事象及び副作用発現の有無 2) 血清中抗トラフェルミン抗体（トラフェルミン群のみで実施）						
結果	【有効性】 有効性解析対象集団： FAS：本剤群 110 名、EMD 群 112 名、FOP 群 43 名、計 265 名 PPS：本剤群 108 名、EMD 群 109 名、FOP 群 43 名、計 260 名 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 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量は以下のとおりであり、本剤群と EMD 群の群間差の 95%信頼区間の下限値は事前に設定された非劣性限界値-0.3mm より大きかったことから、EMD に対する本剤の非劣性が認められた。なお、参照群である歯肉剥離搔爬手術単独群における投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量（平均値±標準偏差）は 0.68±1.05mm であった。 投与 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値 <table border="1"> <thead> <tr> <th>本剤群 (108 例)</th> <th>EMD 群 (109 例)</th> <th>群間差^{注)} [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.93±1.39 mm</td> <td>1.36±1.53 mm</td> <td>0.57 [0.18, 0.96] mm</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 非劣性限界値は-0.3 mm と設定された</p> <p>解析対象集団：PPS</p>	本剤群 (108 例)	EMD 群 (109 例)	群間差 ^{注)} [95%信頼区間]	1.93±1.39 mm	1.36±1.53 mm	0.57 [0.18, 0.96] mm
本剤群 (108 例)	EMD 群 (109 例)	群間差 ^{注)} [95%信頼区間]					
1.93±1.39 mm	1.36±1.53 mm	0.57 [0.18, 0.96] mm					

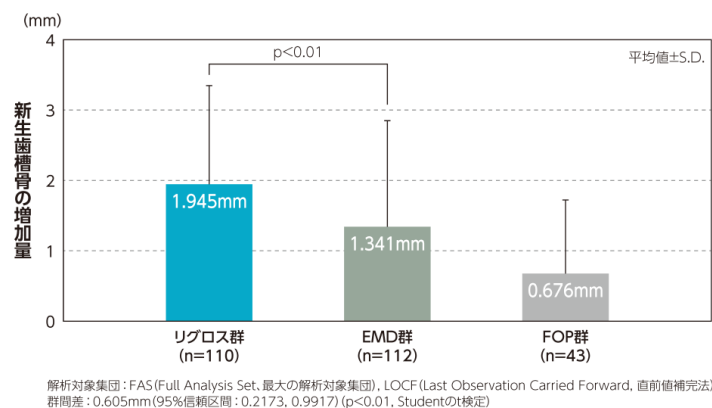
B) EMDに対するトラフェルミンの非劣性の解析

手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、トラフェルミン群と 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 に対するトラフェルミンの非劣性が検証された。



C) EMDに対するトラフェルミンの優越性の解析

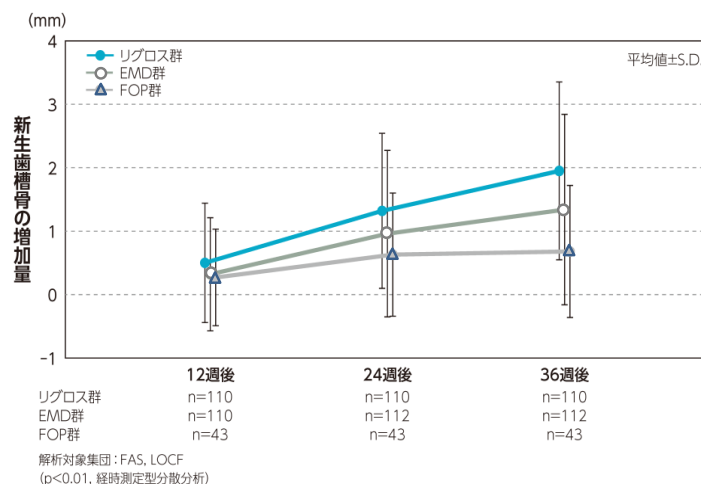
FAS での手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量の平均値 (95%信頼区間) は、トラフェルミン群 1.945 (1.6787 - 2.2116) mm、EMD 群 1.341 (1.0571 - 1.6242) mm、トラフェルミン群と EMD 群との平均値の差 (95%信頼区間) は 0.605 (0.2173 - 0.9917) mm であり、EMD に対するトラフェルミンの優越性が認められた。



2) 副次的評価項目

A) 新生歯槽骨の増加量の経時変化

トラフェルミン群と 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 ($P=0.023$)、トラフェルミン群と 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。



	<p>B) その他の副次的評価項目</p> <p>a) 新生歯槽骨の増加率 トラフェルミン群と 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)、トラフェルミン群と 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。</p> <p>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、トラフェルミン群と 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。</p> <p>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、トラフェルミン群と 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。</p> <p>d) 辺縁歯肉の退縮量の変化量 各観察時点の平均値から、トラフェルミン群と 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。</p> <p>【安全性】 安全性解析対象集団：本剤群 111 名、EMD 群 113 名、FOP 群 43 名、計 267 名 副作用は認められなかった。血清中抗トラフェルミン抗体の判定結果は、全時点で陰性であった。</p> <p>また、本試験における塗布量別の歯数は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">塗布量別の歯数分布</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">歯数</th> <th style="text-align: center;">1 歯</th> <th style="text-align: center;">2 歯</th> <th style="text-align: center;">3 歯</th> <th style="text-align: center;">4 歯</th> <th style="text-align: center;">5 歯</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">塗布量 0.2 mL 以下</td> <td style="text-align: center;">45</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.2 mL 超 0.4 mL 未満</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.4 mL</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">単位：例数</p>	歯数	1 歯	2 歯	3 歯	4 歯	5 歯	塗布量 0.2 mL 以下	45	8	2	0	0	0.2 mL 超 0.4 mL 未満	17	4	3	0	0	0.4 mL	9	7	7	6	2
歯数	1 歯	2 歯	3 歯	4 歯	5 歯																				
塗布量 0.2 mL 以下	45	8	2	0	0																				
0.2 mL 超 0.4 mL 未満	17	4	3	0	0																				
0.4 mL	9	7	7	6	2																				
<p>結論</p>	<p>有効性では、手術 36 週後の新生歯槽骨の増加量について、トラフェルミンの 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、トラフェルミンの歯周組織再生効果が検証された。</p> <p>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、トラフェルミンと EMD で違いがなかったことから、トラフェルミンの安全性は臨床で許容されるものと考えた。</p>																								

7) Kitamura M, et al. : J Bone Miner Res. 2016 ; 31(4) : 806-814

9) 辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相臨床試験 (1D-05) (社内資料)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

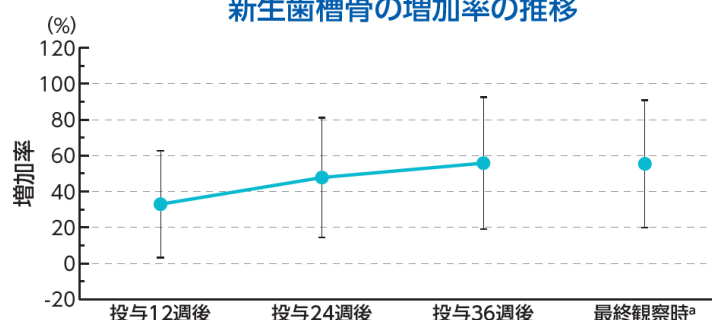
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），
製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容
使用成績調査（終了）

目的	使用実態下における垂直性骨欠損を有する歯周炎患者に対する本剤の安全性及び有効性の確認
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 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（フラップ手術）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
症例構成	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
結果	<p>【安全性】 安全性解析対象症例1,225例のうち副作用発現症例は17例（1.39%）であった。主な副作用は適用部位腫脹0.82%（10/1,225例）、適用部位疼痛0.41%（5/1,225例）、顔面腫脹0.33%（4/1,225例）、口腔腫脹0.16%（2/1,225例）であった（「VIII. 8. 副作用」の項参照）。また、再審査終了時の「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例であった。「骨転移」及び「悪性新生物」は、同一症例で本剤投与部位以外に発現した副作用であり、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。</p> <p>【有効性】 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）^aの新生歯槽骨の増加率、臨床的アタッチメントの獲得量及び骨欠損の改善度を評価した。 a 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</p> <p>1) 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例において、新生歯槽骨の増加率（平均値）は最終観察時で55.388%であり、投与開始前と比較して有意差が認められた（$p < 0.001$、対応のあるt検定）。</p>

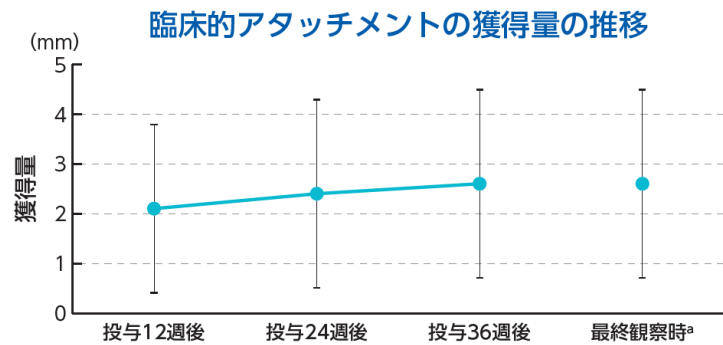
新生歯槽骨の増加率の推移



増加率(%)				
時点	12 週後	24 週後	36 週後	最終観察時
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 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

b 対応のある t 検定

- 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
 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 例において、臨床的アタッチメントの獲得量（平均値）は最終観察時で 2.6mm であり、投与開始前と比較して有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のある t 検定）。



獲得量 (mm)				
時点	12 週後	24 週後	36 週後	最終観察時
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 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

b 対応のある t 検定

- 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^{*1}について、有効性解析対象症例 858 例のうち「改善」と評価された症例は 725 例（84.50%）であった。
 ※1：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。

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)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
 該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

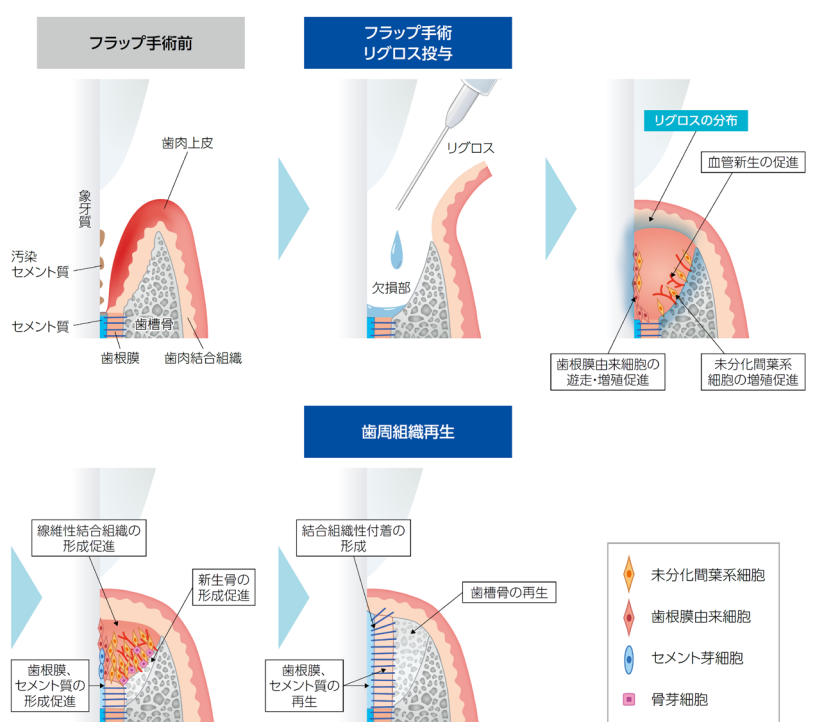
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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¹⁰⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

歯周組織再生作用

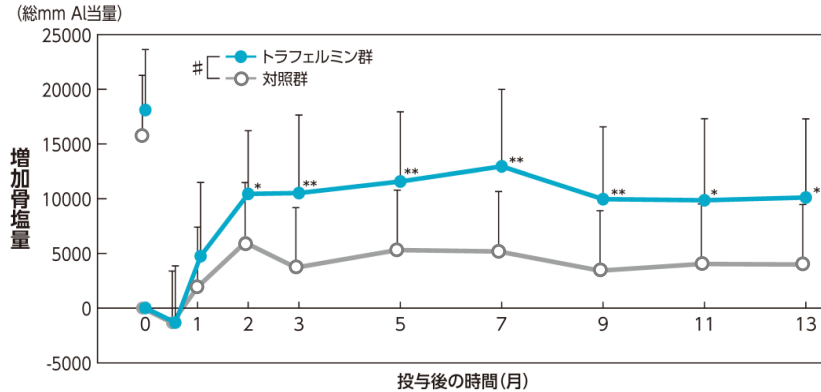
①用量反応性

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 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。トラフェルミンは欠損部の骨塩量及び新生骨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¹⁰⁾。

②新生骨に対する作用

再生組織の長期経過後の状態を検討するため、イヌの歯周組織欠損部に 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

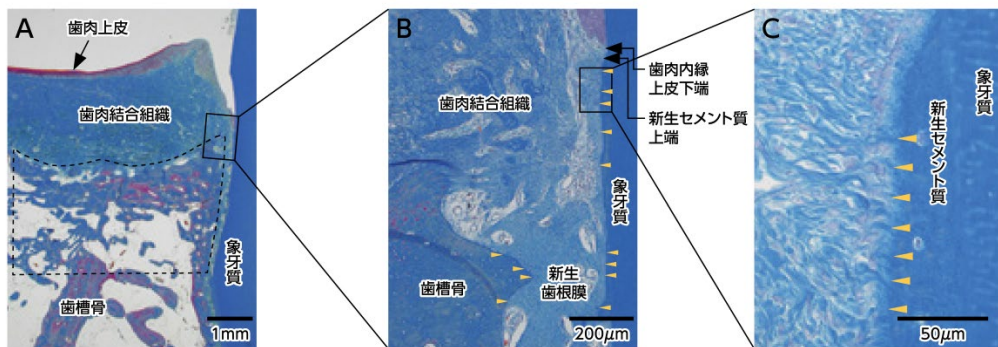
後の皮質骨体積や新生骨組織面積も、0.3%トラフェルミン製剤群は対照 HPC 製剤群に対して有意に高値を示した。新生骨内部の海綿骨の構造は、0.3%トラフェルミン製剤群と対照 HPC 製剤群間に差がなく、トラフェルミンにより形成された新生骨は自然治癒で形成された新生骨と同質であった¹⁰⁾。



左上のシンボルは欠損作製前の骨塩量を示す
 ※欠損部骨塩量：軟X線写真を用いて画像解析により評価した。参照体(アルミニウムステップ)の厚さに変換し、総mm Al当量値で示した。これは、新生骨の骨量に相当する。
 平均値±S.D.、n=14
 #: p<0.05(対照群との比較), 経時測定型分散分析 *: p<0.05, **: p<0.01(対照群との比較), t検定

③結合組織性付着に対する作用

イヌの歯周組織欠損部に 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ところ、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¹⁰⁾。



A, B: イヌ歯周組織欠損モデルにおける再生歯周組織の組織像
 C: イヌ歯周組織欠損モデルにおけるセメント質最歯冠側の組織像
 アザン染色
 点線内は欠損部。黄三角は埋入したコラーゲン線維束(シャープピー線維)を示す。A, B内の黒四角は、それぞれB及びCの領域を示す。

新生歯根膜及び歯肉結合組織から新生セメント質に埋入する太いコラーゲン線維束(シャープピー線維)が観察され、結合組織性付着の形成が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤は歯周炎に伴う歯周組織欠損部に直接適用する歯科外用剤のため該当しない。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与時

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。また、本剤に対する特異的抗体産生は認められなかった⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当しない（本剤は歯周炎に伴う歯周組織欠損部に直接適用する歯科外用剤である）

<参考 11)>

- 1) 雄イヌに 2 ヶ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。
- 2) 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-∞}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-∞}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。
- 3) 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。

5. 分 布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考 11)>

- 1) 雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3%^[125I]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。
- 2) 雄ラットの歯周組織欠損部に 0.3%^[125I]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。

3) 雄ラットの歯肉内に 0.2%^[125I]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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

<参考 11)>

雄ウサギに歯周組織欠損を作製した後、0.3%^[125I]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%^[125I]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。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考 11)>

雄ラットの歯肉内に 0.2%^[125I]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^[125I]トラフェルミンが排泄されると考えられた。

(2) 排泄率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 口腔内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤が細胞増殖促進作用を有するため]

(解説)

2.1 過敏性反応を起こす可能性があるため設定した。

2.2 マウスを用いた試験においてトラフェルミン（遺伝子組換え）に発がん性は認められないものの、トラフェルミン（遺伝子組換え）を腫瘍移植部位に直接投与すると腫瘍細胞の増殖及び転移を促進することが示されているため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

本剤は歯周外科手術の経験のある歯科医師又は医師が使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
適用部位および 適用部位近傍			歯肉白色化、歯肉紅斑、 腫脹、硬結、肥厚、疼痛
精神神経系			頭痛
臨床検査	尿中アルブミン陽性、 尿中 NAG 上昇、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇	AST 上昇、CRP 上昇、ビ リルビン上昇、CK 上昇、 ALT 上昇、LDH 上昇、尿 糖陽性、リンパ球増多、好 中球減少、総蛋白上昇	単球増多、白血球減少

[使用成績調査における副作用・感染症発現状況]

	製造販売後調査等の状況
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	1.39%

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 version25.0

特定の背景を有する患者への投与に関する情報

高齢者（65歳以上）及び非高齢者（65歳未満）での副作用発現割合は0.50%（2/401例）及び1.82%（15/824例）であった。

小児（15歳未満）及び妊産婦は収集されなかった。

腎機能障害を有する症例（2例）での副作用発現症例は1例であった。

肝機能障害を有する症例（1例）での副作用発現症例は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意**14. 適用上の注意****14.1 薬剤調製時の注意**

凍結乾燥品を溶解液で用時溶解し、調製後は速やかに使用する。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 スケーリング及びルートプレーニング等により、歯槽骨の骨内欠損部に付着した肉芽組織を除去し、歯根面に付いた歯垢や歯石を十分に除去する。

14.2.2 滅菌生理食塩液で十分に洗浄する。最終洗浄後は歯根面を唾液又は血液で汚染しないように注意する。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は欠損底部を起点にし、歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

14.3.2 広範囲を安定して縫合するのに適した縫合材を用いて縫合を行う。縫合時、歯間部を歯肉弁で完全に覆い、隙間なく緊密に密着させる。その際、本剤塗布後の創面は歯肉弁によりできる限り被覆する。縫合時に本剤が溢れ出た場合には、速やかに除去すること。なお、縫合後に本剤の漏出が懸念される場合には、歯周包帯（非ユージノール系）を使用してもよい。

14.4 その他

14.4.1 添付の貼薬針を注射又は穿刺に使用しないこと。

14.4.2 本剤は1回限りの使用とし、複数の患者に使用せず、残った薬液は廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

本項目に記載の試験は、同一成分薬のフィブラストスプレー申請時に行われた試験である。

1) 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響

- ・マウスに 1mg/kg を皮下投与したところ、ライジング数の減少（痛覚の抑制）が認められた¹²⁾。
- ・ウサギに 0.1mg/kg で静脈内投与したところ、脳波レベルの割合に変化をきたし、1mg/kg で睡眠覚醒期脳波の安静期を増加させた¹²⁾。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

- ・ラットの摘出非妊娠子宮の自動運動に対して、 10^{-5} g/mL で筋緊張を亢進した (*in vitro*)¹²⁾。
- ・ラットの摘出非妊娠及び妊娠子宮の収縮力に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制あるいは抑制傾向が認められた (*in vitro*)¹²⁾。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

- ・麻酔イヌに 0.01mg/kg を静脈内投与したところ、呼吸数、心拍数の増加傾向と血圧下降及び大腿血流量の減少が認められた¹²⁾。
- ・無麻酔ラットに 1mg/kg を皮下投与したところ、心拍数の増加傾向と軽度の血圧低下が認められた²⁰⁾。
- ・本剤は歯周外科手術の経験のある歯科医師又は医師が使用すること。モルモット摘出心房に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制傾向が認められた (*in vitro*)¹²⁾。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

- ・ラットに 1mg/kg を皮下投与したところ、尿中 Na^+ 排泄量の減少と Na^+/K^+ 比の低下が認められた¹²⁾。

5) その他の作用

- ・ラットに 0.005mg を足蹠皮下投与したところ、カラゲニン浮腫を1日後から増強した¹²⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本項目に記載の試験は、同一成分薬のフィブラストスプレー申請時に行われた試験である。本剤の毒性試験については、「IV. 12. その他」の項参照。

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与経路	結果 (LD ₅₀)
ラット (雄雌各6例) ¹³⁾	皮下 (6週齢)	> 73mg/kg
	経口 (6週齢)	> 73mg/kg
	筋肉内 (6週齢)	> 40mg/kg
	皮内 (6週齢)	> 7.3mg/kg
	静脈内 (6週齢)	> 40mg/kg
イヌ (〃 2例) ¹⁴⁾	皮下 (4カ月齢)	> 5mg/kg
	筋肉内 (4カ月齢)	> 5mg/kg
	経皮 (9カ月齢)	> 3.36mg/kg

ラット、イヌの急性毒性試験において、静脈内投与で雌が1例死亡した以外に死亡例は認められず、毒性試験に性差は認められなかった。従って、概略致死量はいずれの投与経路におい

ても最大投与量以上であると考えられた。また、トラフェルミンの熱及び光劣化品についても、劣化による新しい毒性兆候の発現は認められなかった¹⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与方法、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	結果 (無毒性量)
ラット (雌雄各 20 例) ¹⁶⁾	経皮、1 カ月	20、200、2,000	2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上
〃 (〃 10 例) ¹⁷⁾	皮下、1 カ月	40、200、1,000	40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
〃 (〃 10 例) ¹⁸⁾	皮下、3 カ月	20、80、320	20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
イヌ (〃 18 例) ¹⁹⁾	皮下、1 カ月	30、120、480	30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
サル (〃 6 例)	皮下、13 週	15、45、135	15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$

2) 慢性毒性試験

動物種 (n 数/群)	投与方法、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	結果 (無毒性量)
サル (雌雄各 6 例)	皮下、26 週	5、15、45	15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
ラット (〃 20 例) ¹⁶⁾	経皮、6 カ月	20、200、2,000	2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異原性試験 (25、50、100、200、400、800 $\mu\text{g}/\text{plate}$)、ほ乳類の培養細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞) を用いた復帰突然変異試験 (0.055、0.11、0.22、0.44 mg/mL) 及びげっ歯類 (マウス末梢血の網状赤血球) を用いた小核試験 (30、60、120 mg/kg 、腹腔内投与) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった。

(4) がん原性試験

1) 皮膚発がんイニシエーション試験

マウスを用いた皮膚発がんイニシエーション試験 (4、40、400 $\mu\text{g}/\text{head}$ 、皮下投与) において、発がんイニシエーション作用は認められなかった。

2) 皮膚発がんプロモーション試験

マウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (0.4、4、40 $\mu\text{g}/\text{head}$) 及びヌードマウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (4、40 $\mu\text{g}/\text{head}$) のいずれにおいても発がんプロモーション作用を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 25、100 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を皮下投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、親動物に反復投与毒性試験と同様の諸変化が観察されたのみで、胎児の発生に異常は認められなかった²⁰⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 30、120 及び 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 及びウサギに 2.5、25 及び 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を皮下投与した器官形成期投与試験において、無毒性量はラットの母動物、胎児及び産児では 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 及びウサギの母動物及び胎児では 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と推定された²¹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 30、120 及び 480 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を皮下投与した周産期及び授乳期投与試験において、無毒性量は母動物で 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、産児で 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた原液での皮膚一次刺激性 (0.5%)、皮膚累積刺激性 (0.05%、0.5%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.5%) 及び凍結乾燥品製剤と劣化品での皮膚一次刺激性 (0.1%)、皮膚累積刺激性 (0.1%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.1%) において、刺激性は認められなかった^{24,25)}。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験において、トラフェルミンで感作した動物に対してトラフェルミンは免疫原性を示したが、その作用は陽性対照物質のヒト血清アルブミンを上回るものではなかった²⁴⁾。

2) 皮膚感作性、光毒性及び光感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (242µg/head)、光毒性試験 (48.4µg/head) 及び光感作性試験 (48.4µg/head) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった²⁵⁾。

3) ヒト腫瘍細胞増殖に対する影響

ヒト腫瘍細胞の増殖に対する影響を検討した試験 (1、10、100、1,000ng/mL) において、24 種 (上皮系細胞株、間葉系細胞株、神経系株) のうち 6 種 (上皮系細胞株 : 4 種、間葉系細胞株 : 2 種) にわずかな増殖促進作用が認められた (*in vitro*)¹⁶⁾。

4) トランスフォーム試験

BALB/c 3T3 細胞を用いたトランスフォーム試験 (0.1、1、10、100、1,000、10,000ng/mL) において、トランスフォーム作用は認められなかった (*in vitro*) 。

5) 発熱性物質試験

ウサギを用いた発熱性物質試験 (10、100、1,000µg/kg、静脈内投与) において、発熱性は認められなかった²⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり（「XIII. 2. (1) 患者向け説明用資材」の項を参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フィブラストスプレー250/500、リティンパ耳科用 250μg セット
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2001年4月4日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リグロス歯科用液 キット 600μg	2016年9月28日	22800AMX00684000	2016年11月18日	2016年12月1日
リグロス歯科用液 キット 1200μg		22800AMX00685000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2024年9月25日
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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間：2016年9月28日～2022年9月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リグロス歯科用液 キット 600 μ g	2790823U1026	2790823U1026	183114601	628311401
リグロス歯科用液 キット 1200 μ g	2790823U2022	2790823U2022	183115301	628311501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：歯周包帯との接触試験
- 2) 社内資料：局所刺激性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.7）
- 3) 社内資料：健康成人男子における第Ⅰ相臨床試験（1B-01）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
- 4) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相臨床試験（1D-04）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相臨床試験（1D-01）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3）
- 6) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相臨床試験（1D-02）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) Kitamura M, et al. : J Bone Miner Res. 2016 ; 31(4) : 806-814 (PMID : 26547659)
- 8) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験（1D-03）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5）
- 9) 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験（1D-05）
（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6）
- 10) 社内資料：薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2）
- 11) 社内資料：薬物動態試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4）
- 12) 奥村誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1996 ; 46(Ⅱ) : 727-739 (PMID : 8842346)
- 13) 伊藤亮 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 351-355
- 14) 箕輪賢治 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 356-378
- 15) 中村俊之 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1605-1612
- 16) 井上博之 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1613-1645
- 17) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 379-408
- 18) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 438-466
- 19) 中村俊之 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 409-437
- 20) 渋谷幸二 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 297-308
- 21) 渋谷幸二 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 309-318
- 22) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1675-1682
- 23) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1683-1691
- 24) 永田平良一 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1647-1660
- 25) 永田平良一 他：医薬品研究. 1996 ; 27 : 563-570
- 26) 市野正美 他：基礎と臨床. 1996 ; 30 : 1693-1699

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2025年4月時点

本剤は日本以外の国では承認されていない。

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

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 患者向け説明用資材

- ・知ろう 治そう 歯周病の新常識！
- ・歯周病治療ナビ紹介リーフ
- ・リグロスを使用する歯周病治療を受ける患者さんへ
- ・リグロスによる歯周病治療を受けた方へ

(科研製薬株式会社 医療関係者向けウェブサイト KAKEN Medical Pro 参照：
<https://medical-pro.kaken.co.jp/product/regroth/index.html#doc>)

5: 薬剤の混合溶解

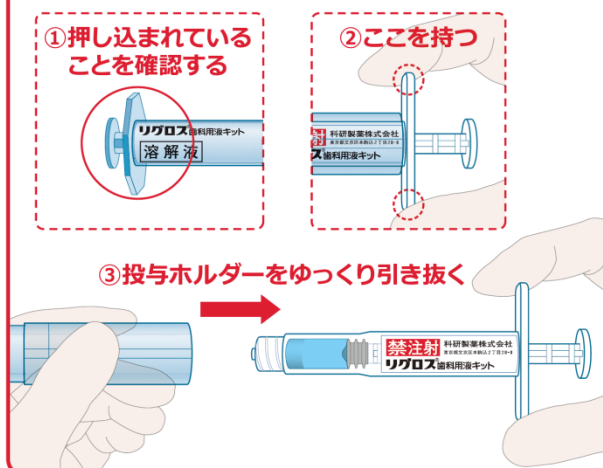


白色プランジャーロッドを止まるまでゆっくり押し込んだ後(①)、青色プランジャーロッドをゆっくり押し込みます(②)。この操作を交互に10回(5往復)繰り返します。

この操作により、薬剤が完全に溶解し、均一になります。

※注意: 気泡により薬剤が白く見えることがあります。品質に影響はありません。

6: 薬液の確認・取り出し

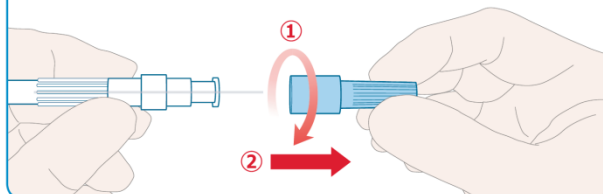


青色プランジャーロッドが止まるまで押し込まれていることを確認します(①)。

薬液全量が投与ホルダー側に移送された状態です。

白色の投与ホルダーのつばを持ち(②)、連結ユニットからゆっくり引き抜いて(③)、いったん清潔な場所に置きます。

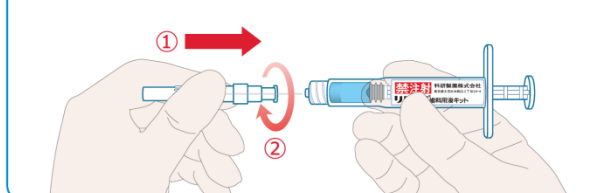
7: 貼薬針の装着準備



貼薬針の装着は投与直前に行ってください。

貼薬針の青いキャップをひねって(①)外します(②)。

8: 貼薬針の装着



投与ホルダーの先に貼薬針を挿入し(①)、時計まわりに止まるまで締め付けます(②)。以上で調製は完了です。貼薬針の白いキャップは投与直前まで外さないでください。

粘性が高く、貼薬針が細いため、投与の際はしっかり押ししてください。薬液が少なくなると固く感じる場合があります。

(3) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
リグロス歯科用液 キット 600 μ g	1 セット	(01)14987042 418105	(01)04987042 418511
リグロス歯科用液 キット 1200 μ g	1 セット	(01)14987042 418211	(01)04987042 418528