

日本標準商品分類番号

87279

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

歯周組織再生剤

薬価基準収載

リグロス[®] 歯科用液キット 600 μ g / 1200 μ g

REGROTH[®] Dental Kit 600 μ g / 1200 μ g トラフェルミン (遺伝子組換え) 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)

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]

CONTENTS

開発の経緯	1
製品の特性	2
Drug Information	3
臨床成績	6
1. 第Ⅲ相試験(エナメルマトリックスデリバティブ対照比較試験、非劣性試験)	6
2. 第Ⅲ相試験(プラセボ対照比較試験)	11
3. 第Ⅱ相試験(用量反応試験)	15
4. 副作用	18
薬物動態	19
血中濃度	19
薬効薬理	20
1. 歯周組織再生機序	20
2. 未分化間葉系細胞と歯根膜由来細胞に対する作用	21
3. 歯周組織再生作用	23
一般薬理試験及び毒性試験	27
1. 一般薬理試験	27
2. 毒性試験	28
有効成分に関する理化学的知見	30
製剤学的事項	31
1. 製剤の安定性	31
2. 溶解後の製剤の安定性	31
取扱い上の注意・包装・関連情報	32
主要文献	33
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	33
歯肉剥離掻爬手術時のリゲロス投与方法の概略	34
リゲロスの調製方法	35

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))を有効成分とする歯周組織再生剤です。

bFGFは、線維芽細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞及び表皮細胞等、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6月より発売されています。

またbFGFは、非臨床試験において歯周組織欠損部の未分化間葉系細胞、歯根膜由来細胞に対して増殖促進作用及び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、セメント芽細胞へと分化し、歯槽骨、セメント質及び歯根膜の新生や結合組織性付着の再構築により歯周組織の再生を促進することが明らかになりました。これらのことから科研製薬は、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、開発を進めました。なお、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ました。

以上の経緯より科研製薬は、2001年から日本で約1,000名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つの臨床試験を実施し、歯槽骨の増加等、歯周組織再生に対する有効性及び安全性が確認され、2016年9月に「リグロス®歯科用液キット」の製造販売承認を取得しました。

- 1 世界初の歯周組織再生医薬品です。
- 2 遺伝子組換えヒトbFGF* (塩基性線維芽細胞増殖因子) 製剤です。
- 3 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に対するリゲロスの優越性が認められました。
(6～14頁参照)
- 4 歯槽骨、セメント質及び歯根膜の新生を促進し、結合組織性付着の形成を促進させます。(in vitro、in vivo)
(20～26頁参照)
- 5 本剤は用時溶解型のキット製剤で、適度な粘稠性を有する外用液剤です。
- 6 主な副作用として、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(1%以上)、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(1%未満)が報告されています。電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。
(5頁、18頁参照)

*bFGF: basic fibroblast growth factor

Drug Information

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

本品は、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
有効成分	1キット中トラフェルミン(遺伝子組換え) 0.81mg(97.2万国際標準単位) ^{注)}	1キット中トラフェルミン(遺伝子組換え) 1.41mg(169.2万国際標準単位) ^{注)}
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	
添付溶解液	0.27mL ^{注)}	0.47mL ^{注)}

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。

3.2 製剤の性状

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
剤形	外用液剤	
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。	

4. 効能又は効果

歯周炎による歯槽骨の欠損

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。

6. 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。

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]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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、歯肉腫脹、硬結、肥厚
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

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。

このD.I.は、2023年10月改訂(第1版)の添付文書に基づいたものです。

「禁忌を含む注意事項等情報」等は3～5頁をご参照ください。

1. 第Ⅲ相試験(エナメルマトリックスデリバティブ対照比較試験、非劣性試験)^{1, 2)}

Kitamura M, et al.: J Bone Miner Res, 31 (4): 806-814, 2016
承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-05)]
利益相反：本試験は科研製薬により実施された。

試験概要

試験の目的 フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に、新生歯槽骨の増加量をエナメルマトリックスデリバティブ(EMD)と比較することにより、リグロス*の歯周組織再生効果を検証する。

※0.3%トラフェルミン(bFGF)含有製剤

試験デザイン 中央登録方式による無作為化、3群比較(被験薬群(リグロス群)、対照治療群(EMD群)、フラップ手術単独施行群(FOP群))、盲検化(患者、X線写真評価者)、並行群間比較、多施設共同試験
FOP群は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。
なお、主要評価項目に関して対照治療群(EMD群)との非劣性が検証された場合に限り、優越性の検討を行う計画とした。

対象 フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者267例(試験治療完了被験者数)

<主な選択基準>

- (1) 垂直性骨欠損の深さ4mm以上
- (2) プロービングポケットデプス6mm以上
- (3) 動揺度2度以下

方法 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、対象となる歯槽骨欠損部にリグロス又はEMDを適量塗布した。

評価項目 主要評価項目

- 手術36週後の新生歯槽骨の増加量**

副次評価項目

- 手術36週後の新生歯槽骨の増加率***
- 新生歯槽骨の増加量及び増加率の経時変化
- 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
- 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

安全性評価項目

- 有害事象
- 血清中抗トラフェルミン抗体(リグロス群のみ)

※※X線写真上の測定で、手術前の「セメント-エナメル境等の基準点から欠損底部までの距離」から手術後の「同基準点から欠損底部までの距離」を減じた値

※※※X線写真上の測定で、手術前の骨欠損の深さ(残存歯槽骨から欠損底部までの距離)に対する新生歯槽骨の増加量の割合に100を乗じた値

観察・検査スケジュール

	スクリーニング	割付 手術・治験薬 投与日	1日	1週	2週	4週	12週	24週	36週
口腔内診断	●								
臨床検査	●	◎		●	◎	◎			
歯周組織検査*	○	●					●	●	●
X線写真撮影	●**						●	●	●
全身所見の調査		●	●	●	●	●			
口腔内所見の調査		●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象		←—————→							

* 歯周組織検査：臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、動揺度、プラーク指数

** 手術が本登録前X線写真撮影日から30日以内に行えない場合は、手術前30日以内に再度、X線写真を撮影した

◎ 血清中抗トラフェリン抗体も測定（リグロス群のみで実施）

○ 臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、動揺度及び角化歯肉幅のみ測定

(1) 患者背景

項目	分類	リグロス群 (n=108)	EMD群 (n=109)	FOP群 (n=43)
性別	男性	40 (37.0)	39 (35.8)	18 (41.9)
	女性	68 (63.0)	70 (64.2)	25 (58.1)
喫煙の習慣の有無	なし	91 (84.3)	95 (87.2)	38 (88.4)
	あり	17 (15.7)	14 (12.8)	5 (11.6)
手術時の 骨欠損形態/骨壁数の区分	2壁性	28 (25.9)	38 (34.9)	10 (23.3)
	3壁性	39 (36.1)	34 (31.2)	17 (39.5)
	2・3壁性	38 (35.2)	22 (20.2)	12 (27.9)
	その他*	3 (2.8)	15 (13.8)	4 (9.3)
手術時の骨欠損深さ (mm)		5.6±1.44	5.8±1.64	5.6±1.40
手術前の臨床的アタッチメントレベル (mm)		8.6±2.32	9.0±2.54	8.7±2.63
手術前のプロービングポケットデプス (mm)		6.8±1.16	6.9±1.21	7.0±1.08

例数 (%), 手術時の骨欠損深さ・手術前の臨床的アタッチメントレベル・手術前のプロービングポケットデプスは平均値±S.D.

* 1壁性骨欠損、4壁性骨欠損及び1壁性又は4壁性が混在する骨欠損

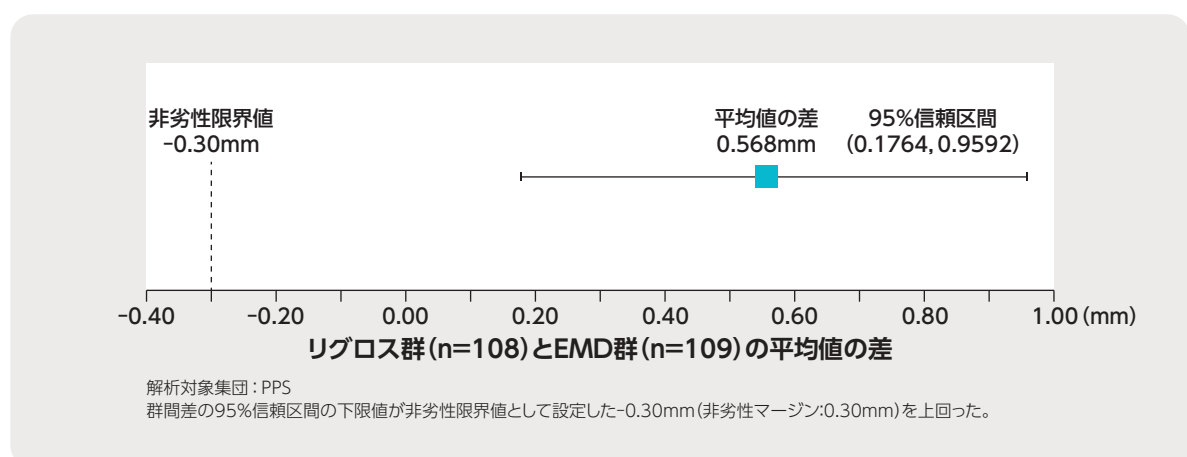
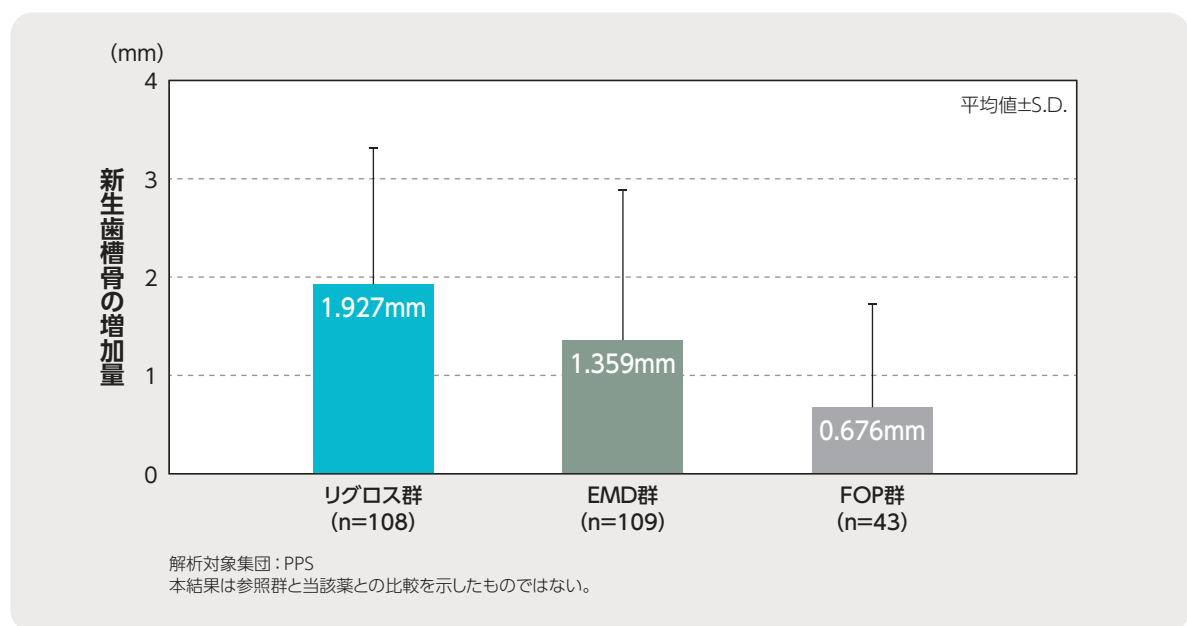
解析対象集団：PPS(Per Protocol Set, 治験実施計画書に適合した対象集団)

(2)有効性

手術36週後の新生歯槽骨の増加量(主要評価項目)

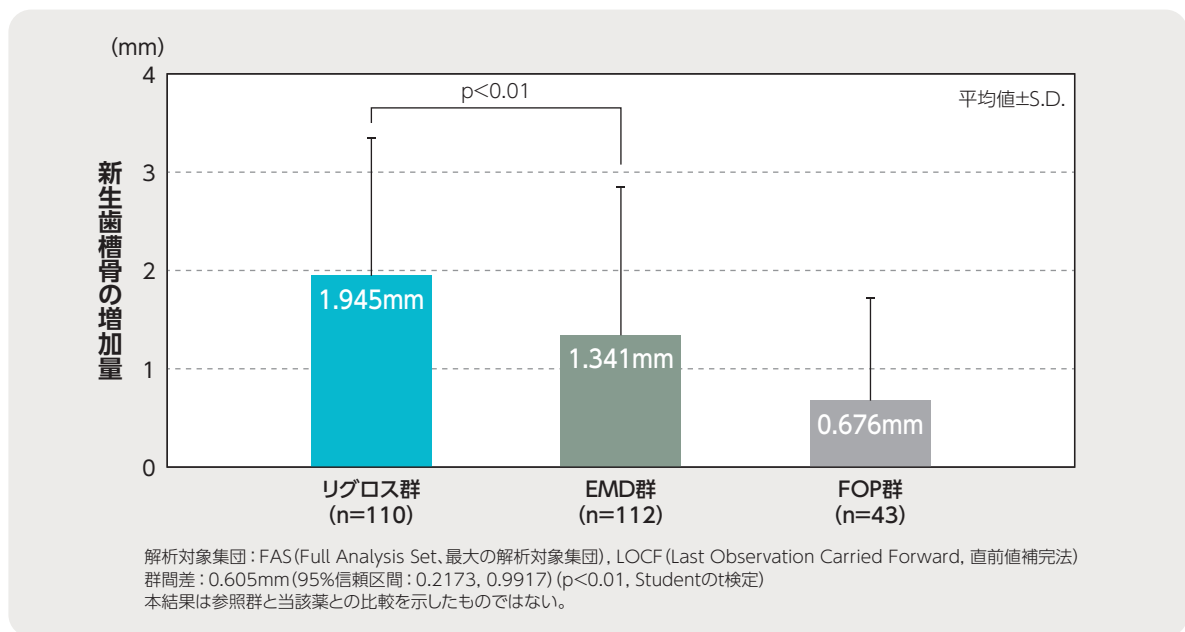
① EMDに対するリグロスの非劣性の解析

EMDに対するリグロスの非劣性を検討した結果、手術36週後の新生歯槽骨の増加量について、リグロス群とEMD群との平均値の差(リグロス群-EMD群)は0.568mm(95%信頼区間:0.1764, 0.9592)であり、95%信頼区間の下限値が非劣性限界値として設定した-0.30mm(非劣性マージン:0.30mm)を上回ったことから、EMDに対するリグロスの非劣性が検証されました。



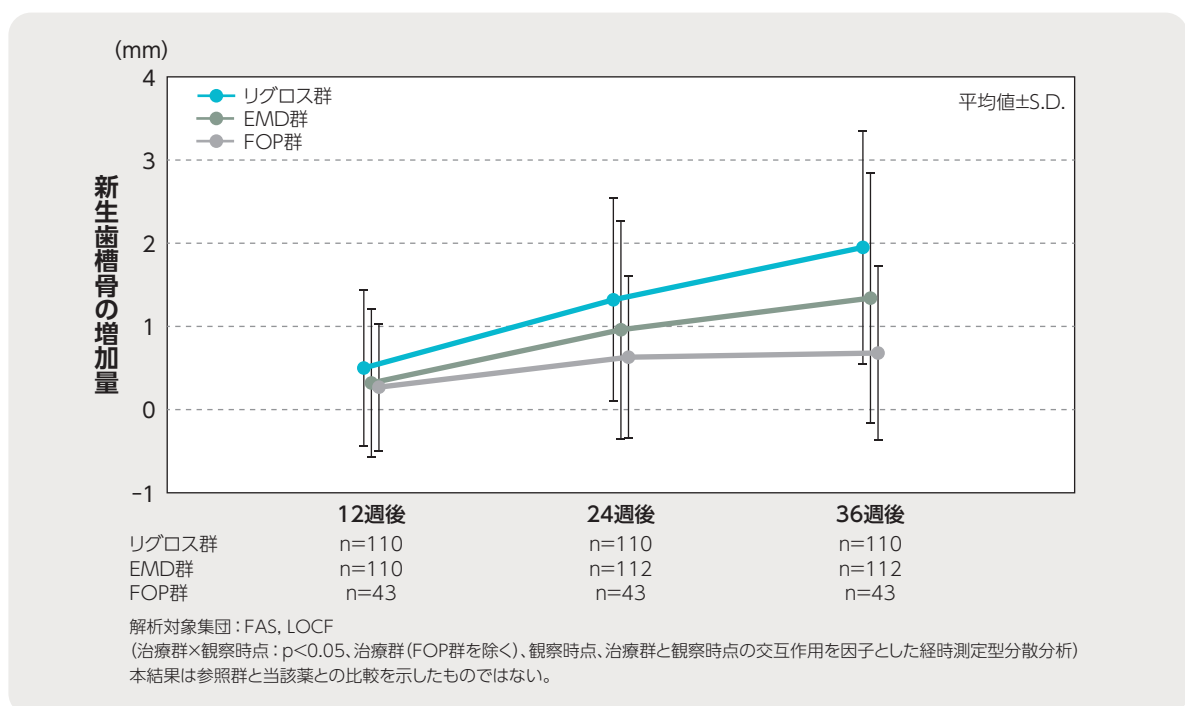
② EMDに対するリグロスの優越性の解析

EMDに対するリグロスの優越性を検討した結果、手術36週後の新生歯槽骨の増加量の両群における平均値の差は0.605mm(95%信頼区間:0.2173, 0.9917)であり、EMDに対するリグロスの優越性が認められました($p < 0.01$, Studentのt検定)。



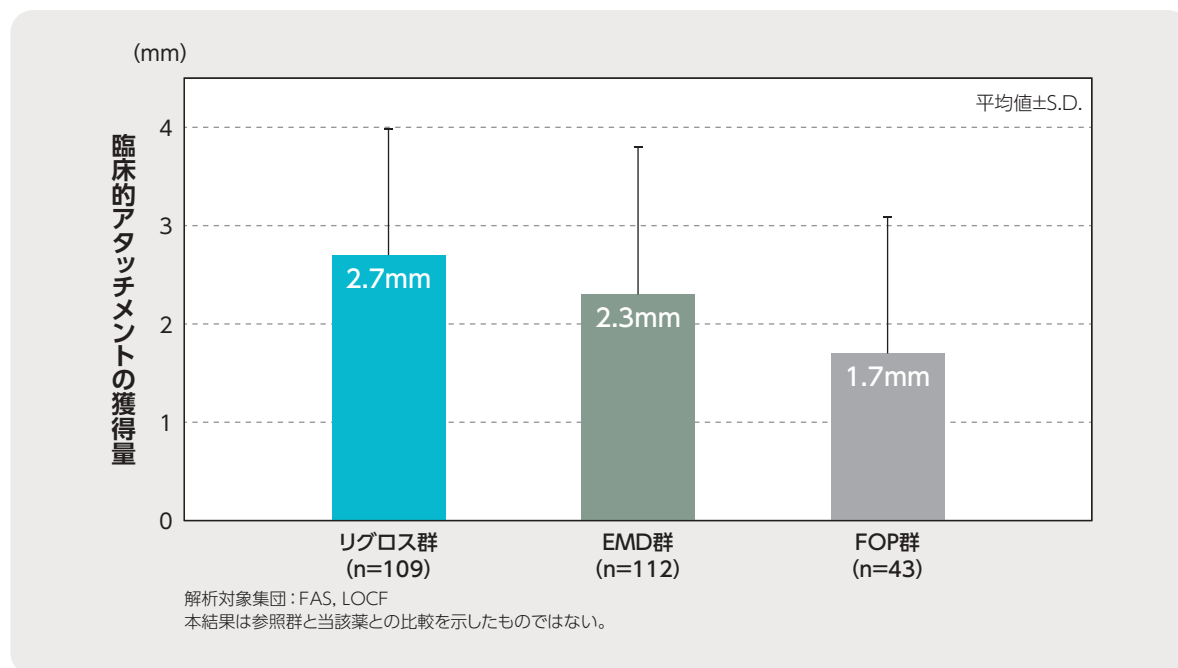
新生歯槽骨の増加量の経時変化 (副次評価項目)

リグロス群と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ました。また、リグロス群とEMD群の平均値の差は36週後まで経時的に大きくなりました(治療群×観察時点: $p < 0.05$, 経時測定型分散分析)。



手術36週後の臨床的アタッチメントの獲得量(副次評価項目)

リグロス群とEMD群の群間差が0.4mm(95%信頼区間: 0.03, 0.78)であったことからリグロス群は、EMD群と比べて有意な臨床的アタッチメントの獲得が認められました。



(3)安全性

有害事象はリグロス群111例中72例(64.9%)、EMD群113例中84例(74.3%)、及びFOP群43例中30例(69.8%)に認められました。主な有害事象は尿中アルブミン陽性がリグロス群で20例(18.0%)、EMD群で22例(19.5%)、FOP群で11例(25.6%)でした。副作用は認められませんでした。なお、リグロス群の血清中抗トラフェルミン抗体は陰性でした。

<参考>塗布量別の歯数分布

本試験における塗布量別の歯数は下表のとおりでした。

塗布量 \ 歯数	1歯	2歯	3歯	4歯	5歯
0.2mL以下	45	8	2	0	0
0.2mL超0.4mL未満	17	4	3	0	0
0.4mL	9	7	7	6	2

単位: 例数

2. 第Ⅲ相試験(プラセボ対照比較試験)^{1, 3)}

Kitamura M, et al.: J Bone Miner Res, 31 (4): 806-814, 2016
承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-03)]
利益相反：本試験は科研製薬により実施された。

試験概要

試験の目的 辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際にリグロスを投与し、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、リグロスが歯周組織再生効果を有することを検証する。また、リグロスの安全性を検討する。

試験デザイン 中央登録方式による無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同治験

対象 フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者323例(治験薬投与被験者数)

<主な選択基準>

- (1) 垂直性骨欠損の深さ3mm以上
- (2) プロービングポケット深さ4mm以上
- (3) 動揺度2度以下

方法 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リグロス0.2mL又はプラセボ(トラフェルミンを含有しない製剤)0.2mLを単回塗布した。

評価項目

主要評価項目

- 投与36週後の新生歯槽骨の増加率
- 投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量

副次評価項目

- 新生歯槽骨の増加率の経時変化
- 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化
- 歯周組織検査値の経時変化

安全性評価項目

- 有害事象
- 血清中抗トラフェルミン抗体

【承認された用法及び用量】 歯肉剥離掻爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。

観察・検査スケジュール

	割付								
	スクリーニング	手術・治験薬投与日	1~3日	1週	2週	4週	12週	24週	36週
口腔内診断	●								
臨床検査	●	◎		●	◎	◎			
歯周組織検査*	○	●					●	●	●
X線写真撮影	●						●	●	●
全身所見の調査		●	●	●	●	●			
口腔内所見の調査		●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象		←—————→							

* 歯周組織検査：臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、動揺度、プラーク指数

◎ 血清中抗トラフェルミン抗体も測定

○ 臨床的アタッチメント及びプロービングポケットデプスのみ測定

(1)患者背景

項目	分類	リゲロス群 (n=213)	プラセボ群 (n=107※)
性別	男性	92(43.2)	33(30.8)
	女性	121(56.8)	74(69.2)
喫煙の習慣の有無	なし	165(77.5)	87(81.3)
	あり	48(22.5)	20(18.7)
手術時の骨欠損形態/骨壁数の区分	2壁性	89(41.8)	44(41.1)
	3壁性	66(31.0)	37(34.6)
	2・3壁性	46(21.6)	21(19.6)
	その他	12(5.6)	5(4.7)
手術時の骨欠損深さ(mm)		5.1±1.95	5.1±1.76
手術前の臨床的アタッチメントレベル(mm)		9.0±2.69	9.1±2.50
手術前のプロービングポケットデプス(mm)		6.1±1.28	6.2±1.44

例数(%),手術時の骨欠損深さ・手術前の臨床的アタッチメントレベル・手術前のプロービングポケットデプスは平均値±S.D.

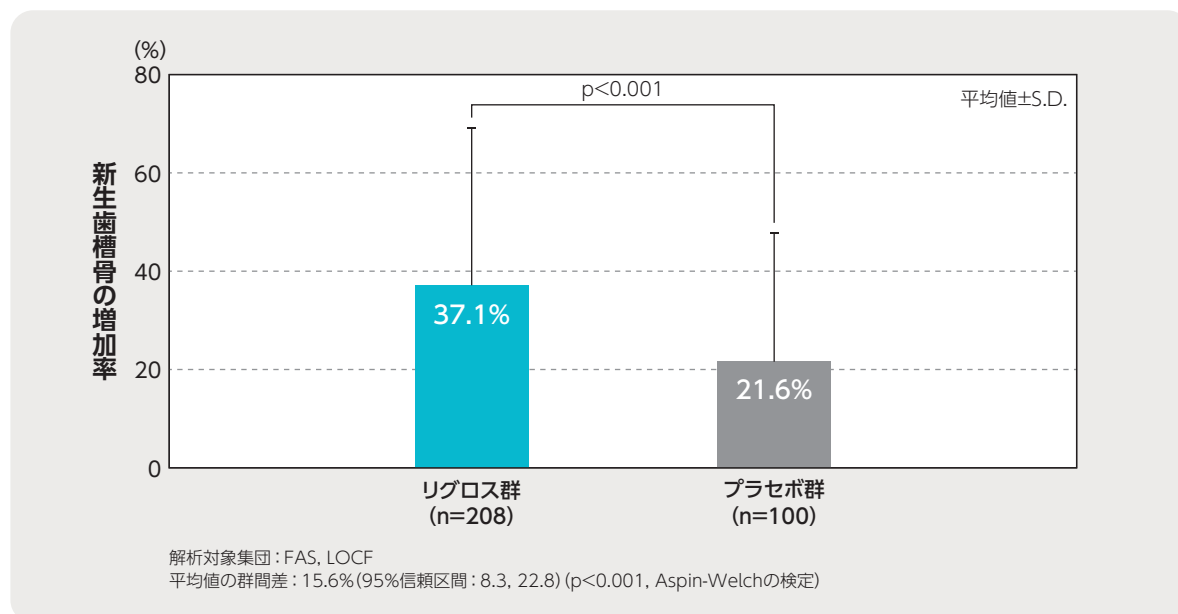
※ 投与前の臨床的アタッチメントレベル及び投与前のプロービングポケットデプスの患者数は106例

解析対象集団：FAS

(2)有効性

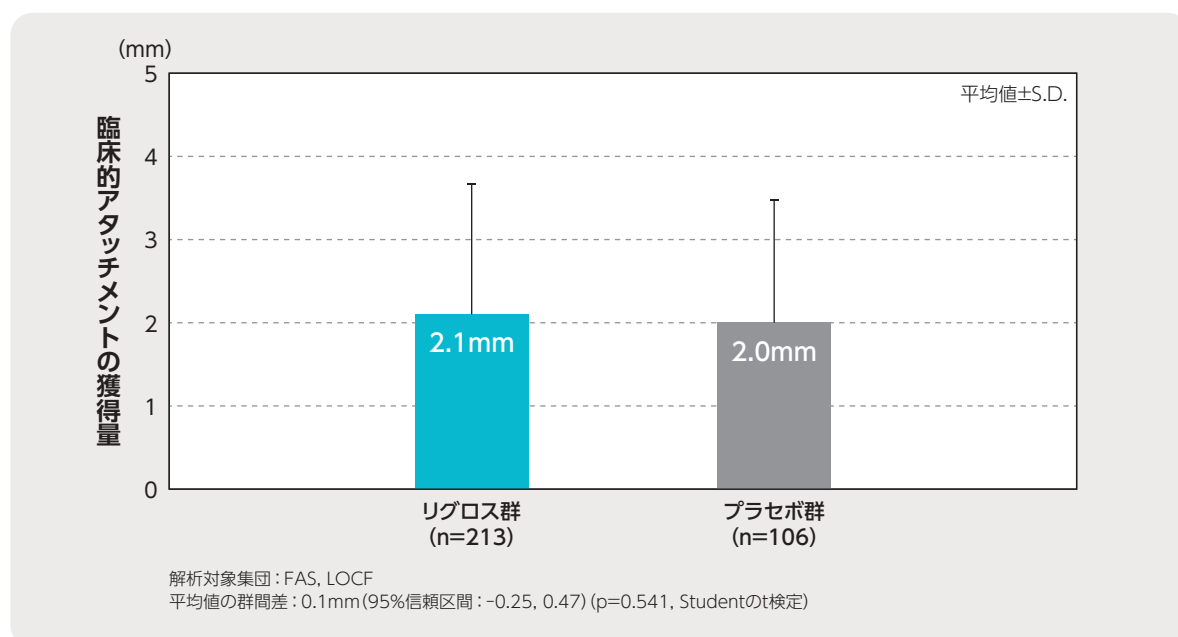
投与36週後の新生歯槽骨の増加率(主要評価項目)

リグロス群は、プラセボ群に比べて有意な新生歯槽骨の増加が認められました(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))。



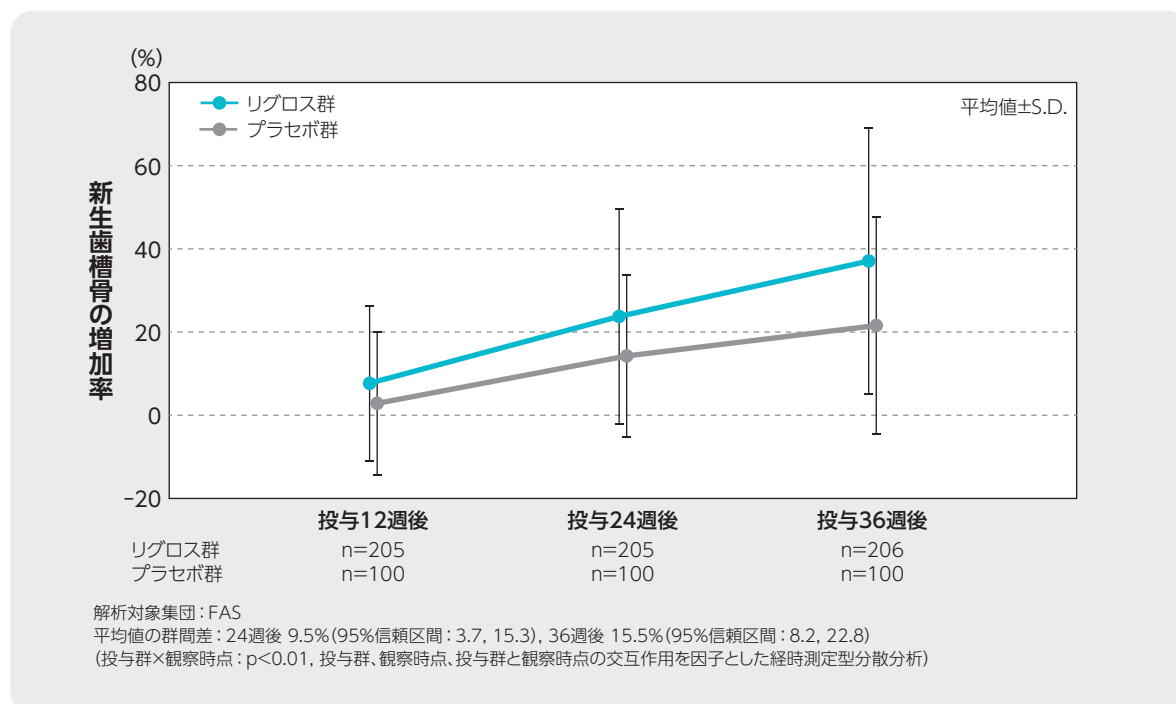
投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量(主要評価項目)

両群ともに臨床的アタッチメントが獲得され、両群間に有意差は認められませんでした(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))。



新生歯槽骨の増加率の経時変化(副次評価項目)

リゲロス群のプラセボ群に対する群間差は経時的に大きくなりました(投与群×観察時点: $p < 0.01$, 経時測定型分散分析)。



(3)安全性

有害事象はリゲロス群215例中156例(72.6%)、プラセボ群108例中82例(75.9%)に認められました。このうち副作用はリゲロス群215例中31例(14.4%)、プラセボ群108例中11例(10.2%)に認められました。リゲロス群に発現した副作用はいずれも臨床検査に関する事象であり、リゲロス群の主な副作用(発現率3%以上)は、尿中アルブミン陽性(215例中15例、7.0%)、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加(215例中14例、6.5%)及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加(215例中13例、6.0%)でした。なお、リゲロス群の血清中抗トラフェルミン抗体は陰性でした。

3. 第Ⅱ相試験(用量反応試験)^{4, 5)}

Kitamura M, et al.: J Dental Res, 90(1): 35-40, 2011
承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相用量反応試験(1D-02)]
利益相反：本試験は科研製薬により実施された。

試験概要

試験の目的 辺縁性歯周炎の患者を対象として0.2%、0.3%、0.4%トラフェルミン含有製剤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含有製剤投与群とプラセボ群との対比較によりトラフェルミン含有製剤投与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。

試験デザイン 中央登録方式による無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較用量反応試験

対象 フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者253例(治験薬投与被験者数)

<主な選択基準>

- (1) 骨壁数が2壁性又は3壁性
- (2) 垂直性骨欠損の深さ3mm以上
- (3) 動揺度2度以下

方法 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0.2%、0.3%、0.4%トラフェルミン含有製剤又はプラセボ(トラフェルミンを含有しない製剤)0.2mLを単回塗布した。

評価項目 **主要評価項目**

- 投与36週後の新生歯槽骨の増加率

副次評価項目

- 投与36週後の臨床的アタッチメントレベルの増加量
- 新生歯槽骨の増加率の経時変化
- 臨床的アタッチメントの獲得量の経時変化
- 歯周組織検査値の経時変化

安全性評価項目

- 有害事象
- 血清中抗トラフェルミン抗体

【承認された用法及び用量】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。

観察・検査スケジュール

	スクリーニング	割付 手術・治験薬 投与日	投与後観察期間											
			時間				日			週				
			1	2	4	24	2	3	1	2	4	12	24	36
口腔内所見の調査 (口腔内診断を含む)	●	●					●		●	●	●	●	●	●
臨床検査	●	◎							●	◎	◎			
歯周組織検査*		●										●	●	●
X線写真撮影	●	●**										●	●	●
被験部位の状態		●					●		●	●	●	●	●	●
有害事象			←————→											
血清中トラフェルミン濃度***		●	●	●	●	●								

* 歯周組織検査：臨床的アタッチメントレベル、プロービングポケットデプス、辺縁歯肉の退縮量の変化量、角化歯肉幅、歯肉出血指数、歯肉炎指数、動揺度、プラーク指数

** 登録前の撮影日と手術日の間隔が4週間を超える場合は投与前にX線写真を撮影

*** 血清中トラフェルミン濃度測定に同意した患者のみ

◎ 血清中抗トラフェルミン抗体も測定

(1)患者背景

項目	分類	プラセボ群 (n=61)	0.2%群* (n=68)	0.3%群** (n=57)	0.4%群*** (n=63)
性別	男性	26(42.6)	32(47.1)	21(36.8)	32(50.8)
	女性	35(57.4)	36(52.9)	36(63.2)	31(49.2)
喫煙の習慣の有無	なし	53(86.9)	50(73.5)	45(78.9)	45(71.4)
	あり	8(13.1)	18(26.5)	12(21.1)	18(28.6)
手術時の 骨欠損形態/骨壁数の区分	2壁性	32(52.5)	34(50.0)	39(68.4)	35(55.6)
	3壁性	23(37.7)	30(44.1)	16(28.1)	23(36.5)
	2・3壁性	6(9.8)	4(5.9)	2(3.5)	5(7.9)
登録前のX線写真上の骨欠損深さ(mm)		5.0±1.8	4.8±1.6	4.8±1.7	4.7±1.6
手術前の臨床的アタッチメントレベル(mm)		7.6±2.3	7.7±2.2	7.7±2.6	7.6±2.6
手術前のプロービングポケットデプス(mm)		5.8±1.6	5.7±1.5	5.6±1.4	5.7±1.4

例数(%）、登録前のX線写真上の骨欠損深さ・手術前の臨床的アタッチメントレベル・手術前のプロービングポケットデプスは平均値±S.D.

解析対象集団：FAS

* 0.2%トラフェルミン含有製剤投与群

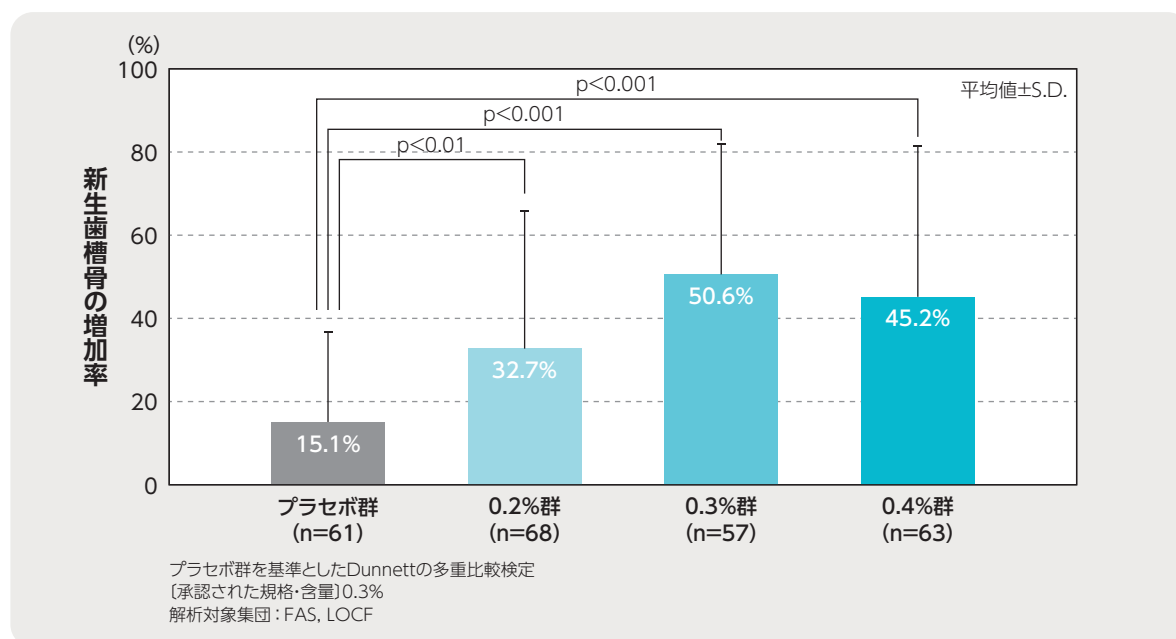
** 0.3%トラフェルミン含有製剤投与群

*** 0.4%トラフェルミン含有製剤投与群

(2) 有効性

投与36週後の新生歯槽骨の増加率(主要評価項目)

いずれの用量においてもプラセボ群に比べて有意な新生歯槽骨の増加が認められました(いずれも $p < 0.01$, プラセボ群を基準としたDunnettの多重比較検定)。また、臨床推奨用量は0.3%であると考えられました。



(3) 安全性

有害事象は、0.2%群68例中57例(83.8%)、0.3%群58例中44例(75.9%)、0.4%群64例中50例(78.1%)、及びプラセボ群63例中52例(82.5%)に認められました。このうち副作用は0.2%群68例中13例(19.1%)、0.3%群58例中9例(15.5%)、0.4%群64例中13例(20.3%)、及びプラセボ群63例中10例(15.9%)で認められました。主な副作用(発現率3%以上)は、0.2%群では尿中アルブミン陽性(68例中4例、5.9%)、 β_2 ミクログロブリン増加及び β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加(68例中3例、4.4%)、0.3%群では尿中アルブミン陽性(58例中5例、8.6%)、0.4%群では β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加(64例中4例、6.3%)及びC-反応性蛋白増加(64例中3例、4.7%)でした。

なお、血清中トラフェルミン濃度について、測定した40例中6例の投与後検体から定量限界(0.01ng/mL)以上の濃度が検出されましたが、そのうち5例は投与前検体からも定量限界以上の濃度が検出されており、内在性bFGFに起因すると考えられました。

また、全ての群で血清中抗トラフェルミン抗体は陰性でした。

4. 副作用

本剤が投与された安全性評価対象症例429例中54例(12.6%)に副作用が認められました。主な副作用は、尿中アルブミン陽性27例(6.3%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加17例(4.0%)、尿中NAG増加16例(3.7%)等でした。(承認時)

●本剤の臨床試験において認められた副作用一覧(承認時)

調査症例数	429例
副作用発現症例数	54例
副作用発現件数	85件
副作用発現症例率(%)	12.6%

副作用の種類	発現例数(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1(0.2)
適用部位紅斑	1(0.2)
適用部位腫脹	1(0.2)
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.2)
処置部位反応	1(0.2)
神経系障害	1(0.2)
頭痛	1(0.2)

臨床検査	51(11.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.2)
尿中アルブミン陽性	27(6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.7)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	17(4.0)
β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	16(3.7)
血中ビリルビン増加	2(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.2)
C-反応性蛋白増加	6(1.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.2)
総蛋白増加	1(0.2)
白血球数減少	1(0.2)
好中球百分率減少	1(0.2)
単球百分率増加	1(0.2)
リンパ球百分率増加	1(0.2)

MedDRA/J ver. 17.1

血中濃度(辺縁性歯周炎患者)⁶⁾

辺縁性歯周炎患者を対象とし、フラップ手術時に歯槽骨欠損部にリグロス(0.2mL又は0.6mL)を単回塗布した際の血清中トラフェルミン濃度は、各群とも登録前検査及び投与前の値と同程度に推移し、投与量の増加に伴う C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の増加は認められませんでした。また、血清中で検出されたトラフェルミンは、投与前値から推定される内在性bFGFの濃度範囲を超えるものではないと考えられました。なお、定量限界値は0.001ng/mLでした。

血清中抗トラフェルミン抗体は陰性でした。

リグロス投与時の血清中トラフェルミン濃度

時点	血清中トラフェルミン濃度 (ng/mL)	
	0.2mL群* n=8	0.6mL群** n=17
登録前検査	0.0020±0.00378	0.0035±0.00616
投与前	0.0035±0.00535	0.0019±0.00254
投与1時間後	0.0028±0.00462	0.0034±0.00394
投与2時間後	0.0029±0.00419	0.0036±0.00402
投与4時間後	0.0026±0.00346	0.0022±0.00239
投与24時間後	0.0014±0.00185	0.0013±0.00136

(平均値±S.D.)

リグロス投与時のトラフェルミンの薬物動態パラメータ

投与群	被験者数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)
0.2mL群*	8	0.0058±0.00534	3.46±4.143	0.0518±0.05425
0.6mL群**	17	0.0053±0.00503	4.03±6.004	0.0475±0.03201

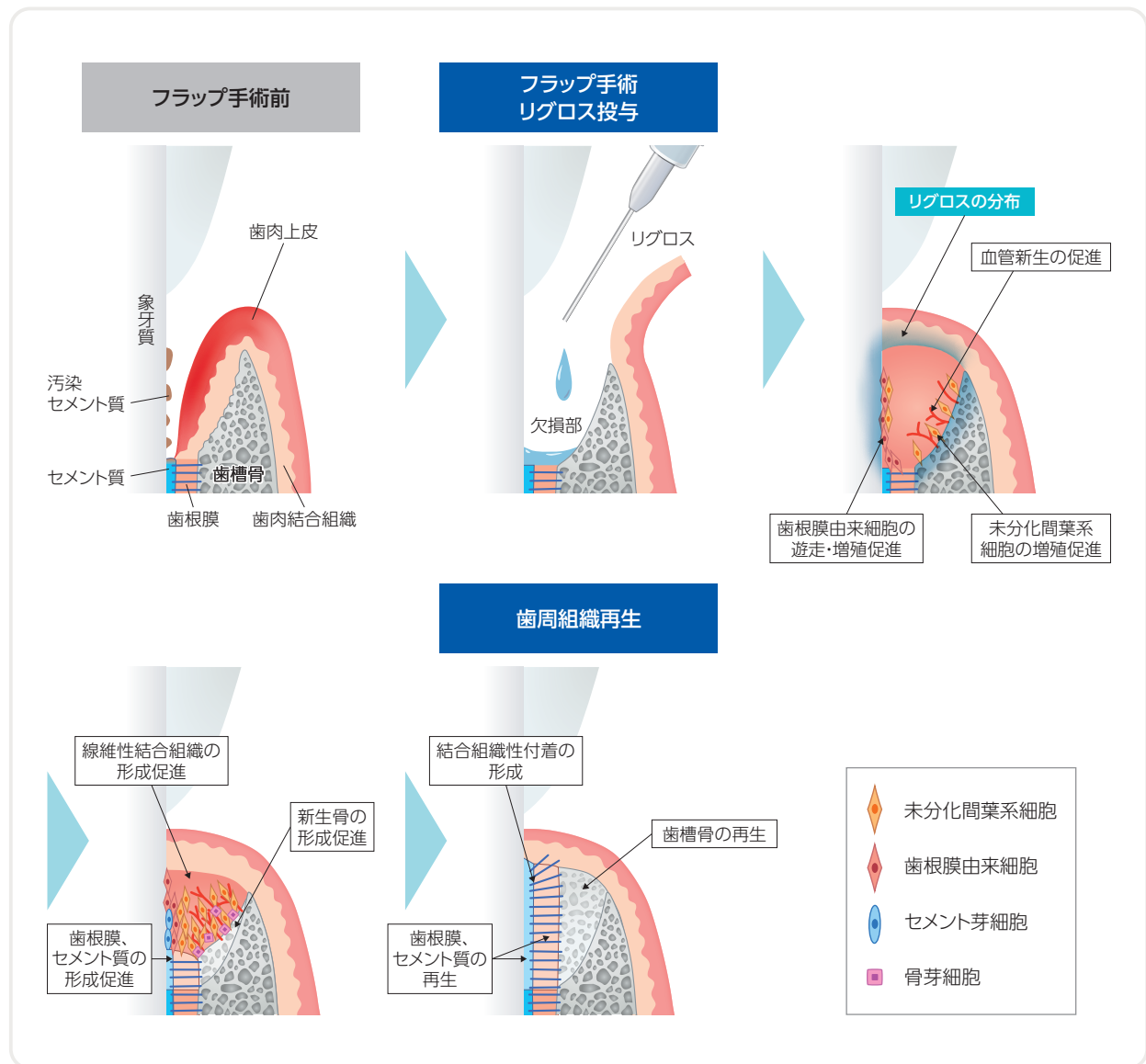
(平均値±S.D.)

* トラフェルミン600 μ g
** トラフェルミン1800 μ g

【承認された用法及び用量】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。

1. 歯周組織再生機序⁷⁾

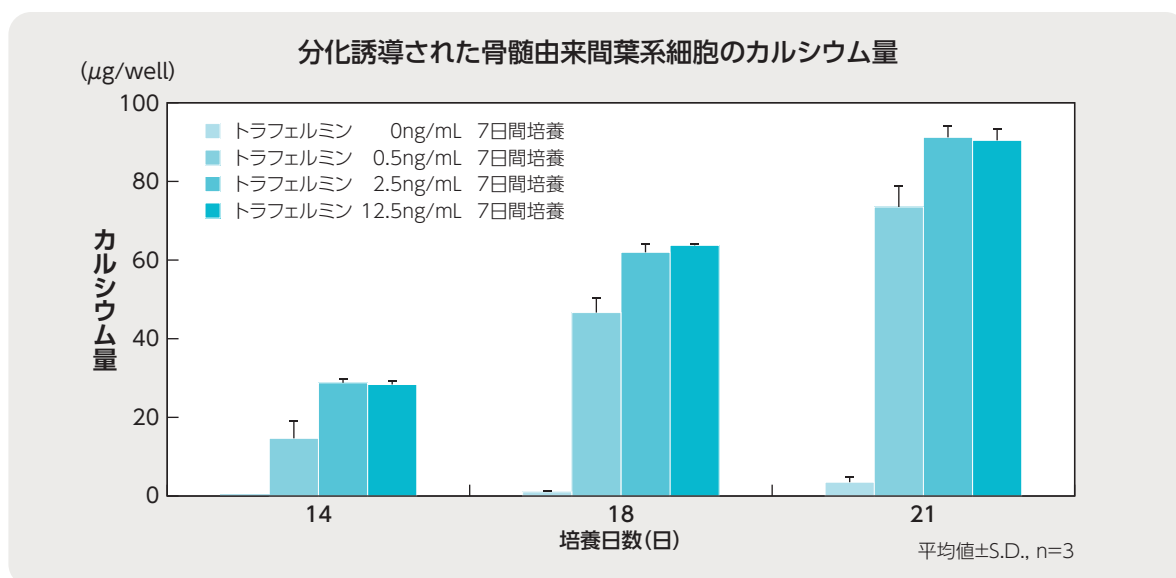
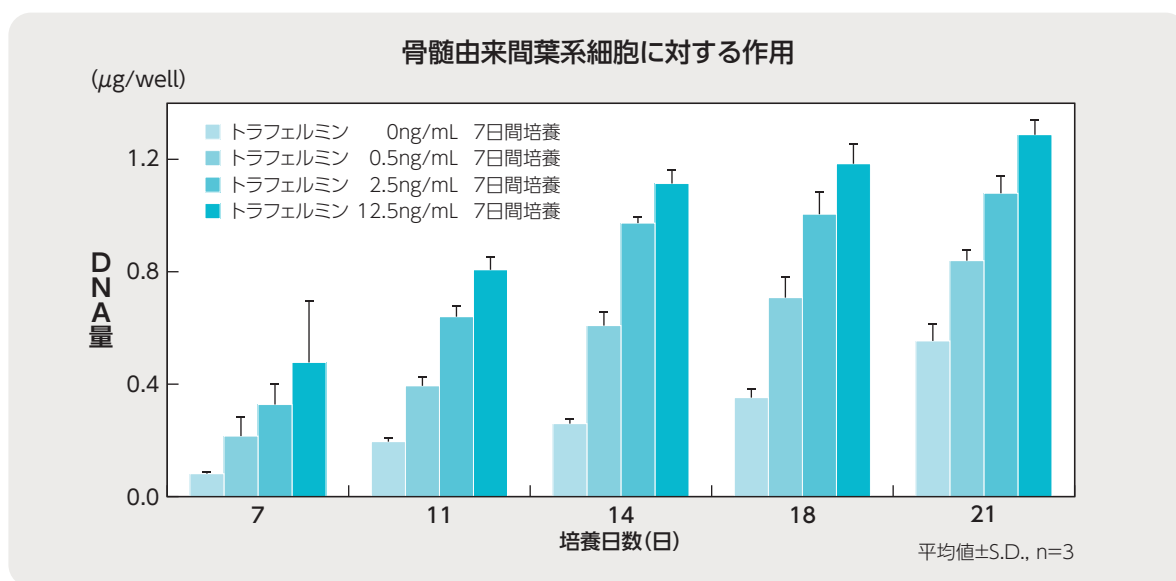
リグロスは歯周組織欠損部の未分化間葉系細胞、歯根膜由来細胞に対して増殖促進作用を示すとともに血管新生を促進します。これらの作用により増殖した細胞は骨芽細胞、セメント芽細胞へと分化し、歯槽骨、セメント質及び歯根膜の新生や結合組織性付着の再構築により歯周組織が再生されます。



2. 未分化間葉系細胞と歯根膜由来細胞に対する作用

(1) ラット骨髄由来間葉系細胞の増殖と分化に対する作用 (*in vitro*)⁷⁾

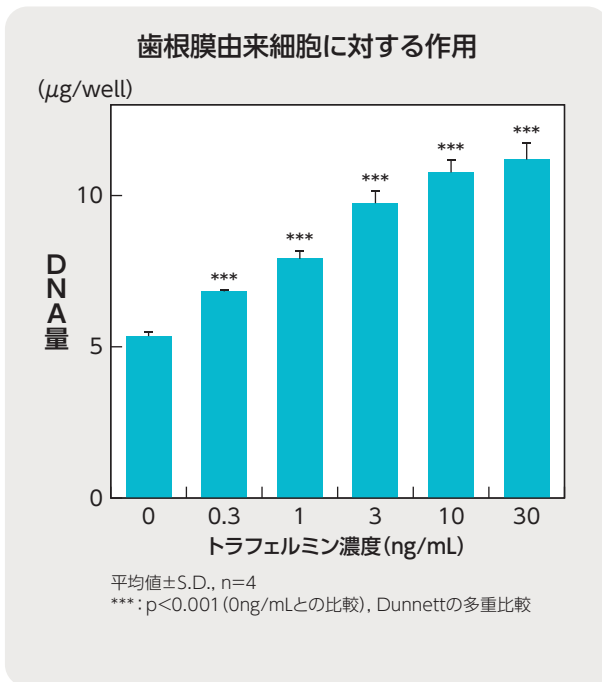
トラフェルミンは骨髄由来間葉系細胞を濃度依存的に増殖させ、細胞外基質に沈着したカルシウム量が増加しました。したがって、トラフェルミンにより骨髄由来間葉系細胞中の未分化な細胞が増殖し、これらが骨芽細胞へ分化することにより歯周組織欠損部の新生骨の形成を促進することが示唆されました。



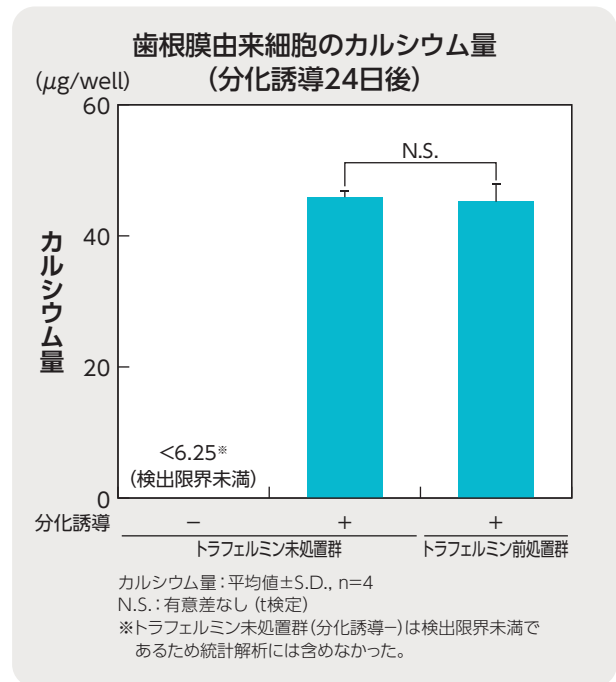
方法：ラットの骨髄から採取した間葉系細胞をプラスチックディッシュに播種し、デキサメタゾン(最終濃度100nmol/L)及びトラフェルミン(最終濃度0.5、2.5、12.5ng/mL)を添加した。培養7日後にトラフェルミンを除くとともに分化誘導培地に交換し、骨芽細胞への分化を誘導した。培養7、11、14、18及び21日後に、細胞増殖の指標としてDNA量を測定した。培養14、18及び21日後に石灰化の指標として細胞外基質に沈着したカルシウム量を測定した。

(2) ヒト歯根膜由来細胞の増殖と分化に対する作用 (*in vitro*)⁷⁾

歯根膜由来細胞はトラフェルミンにより増殖した後もセメント芽細胞や骨芽細胞への分化能を保持していることが示されました。



方法: ヒト歯根膜由来細胞にトラフェルミン(最終濃度0.3、1、3、10、30ng/mL)を添加して3日間培養し、細胞増殖の指標としてDNA量を測定した。



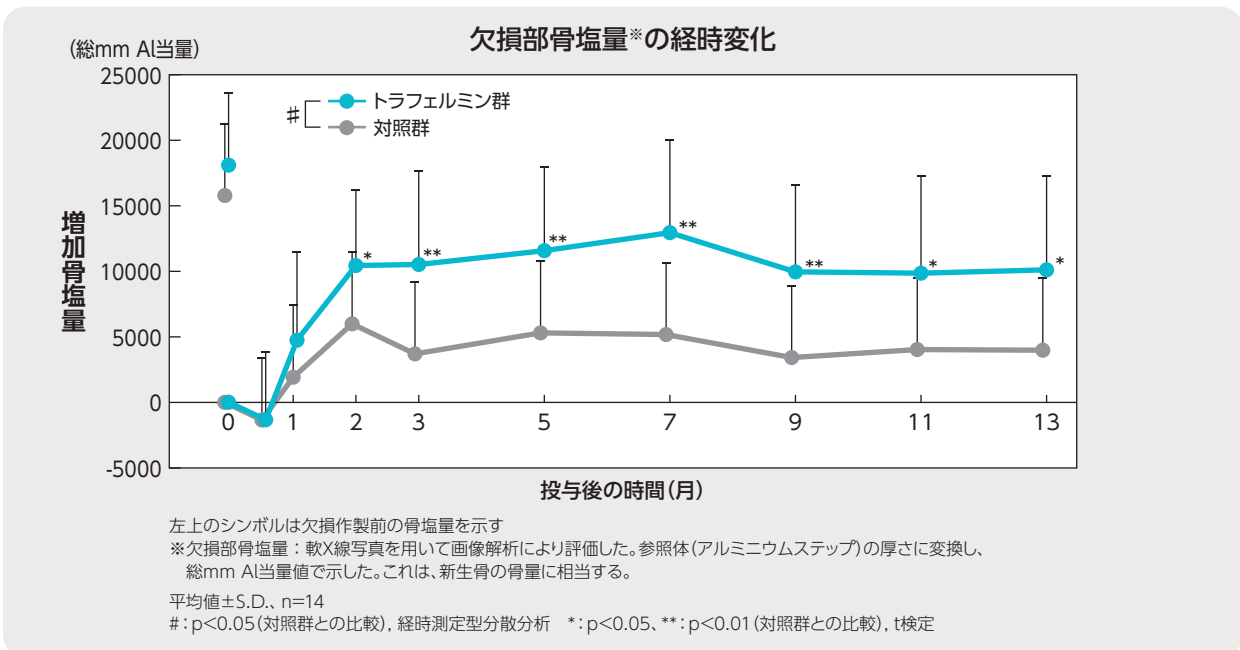
方法: ヒト歯根膜由来細胞をトラフェルミン添加(最終濃度10ng/mL、トラフェルミン前処置群)あるいは非添加(トラフェルミン未処置群)で3日間培養後、トラフェルミン非存在下で同数の細胞を再播種した。24時間後に分化誘導培地に置換し、分化誘導24日後に細胞外基質に沈着した石灰化の指標としてカルシウム量を測定した。

3. 歯周組織再生作用

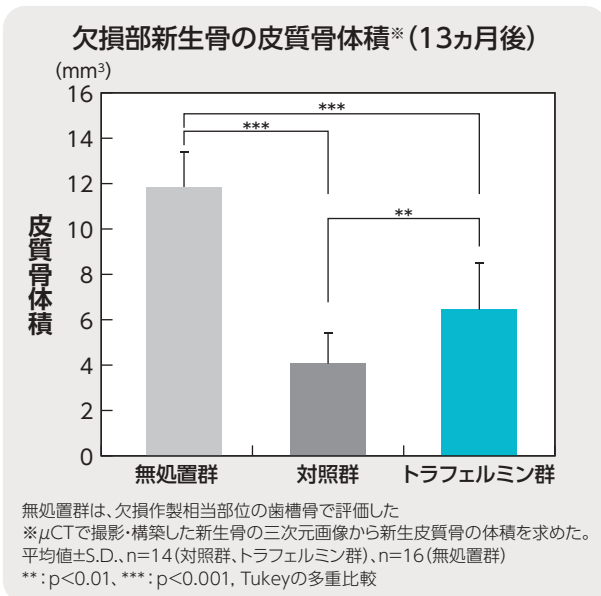
(1) 歯周組織欠損モデルに対する作用 –長期観察(イヌ)–^{7,8)}

① 新生骨に対する増加作用

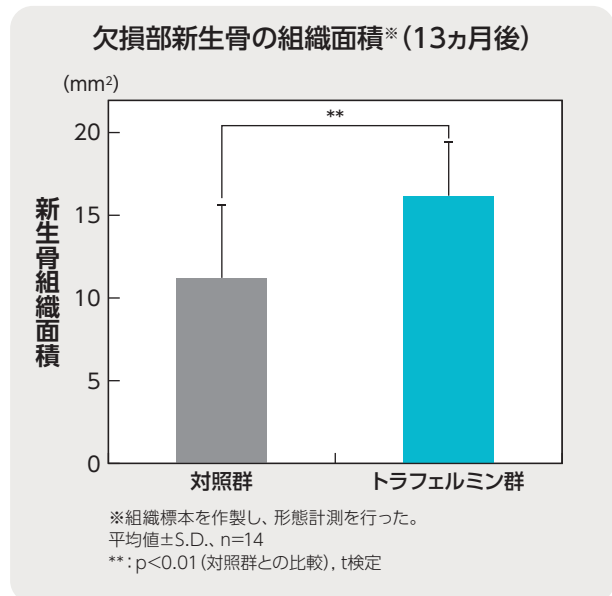
トラフェルミンは、歯槽骨欠損部の骨塩量(骨量に相当)、皮質骨及び新生骨を増加させました。増加した新生骨の質は対照群と微細構造に差が見られず、自然治癒による新生骨と同等であることが示されました。



Anzai J et al. Long-term Observation of Regenerated Periodontium Induced by FGF-2 in the Beagle Dog 2-Wall Periodontal Defect Model. PLoS One. 2016;11:e0158485 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158485>)
 © Anzai J et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
 利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された



Anzai J et al. Long-term Observation of Regenerated Periodontium Induced by FGF-2 in the Beagle Dog 2-Wall Periodontal Defect Model. PLoS One. 2016;11:e0158485 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158485>)
 © Anzai J et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
 利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された



Anzai J et al. Long-term Observation of Regenerated Periodontium Induced by FGF-2 in the Beagle Dog 2-Wall Periodontal Defect Model. PLoS One. 2016;11:e0158485 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158485>)
 © Anzai J et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
 利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された

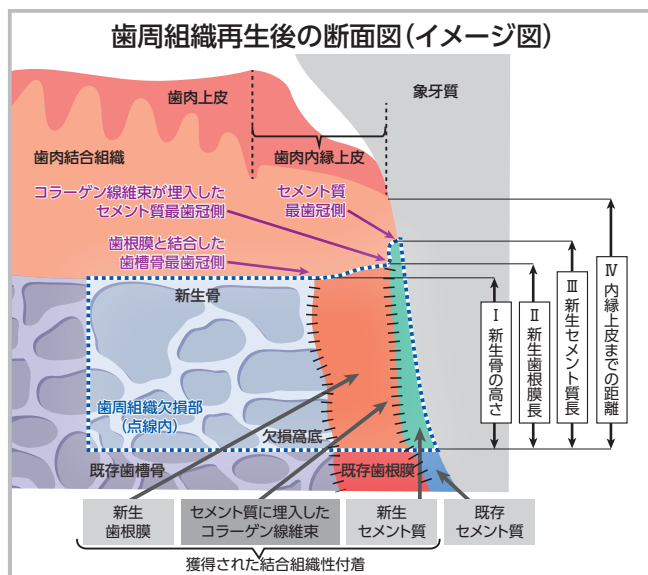
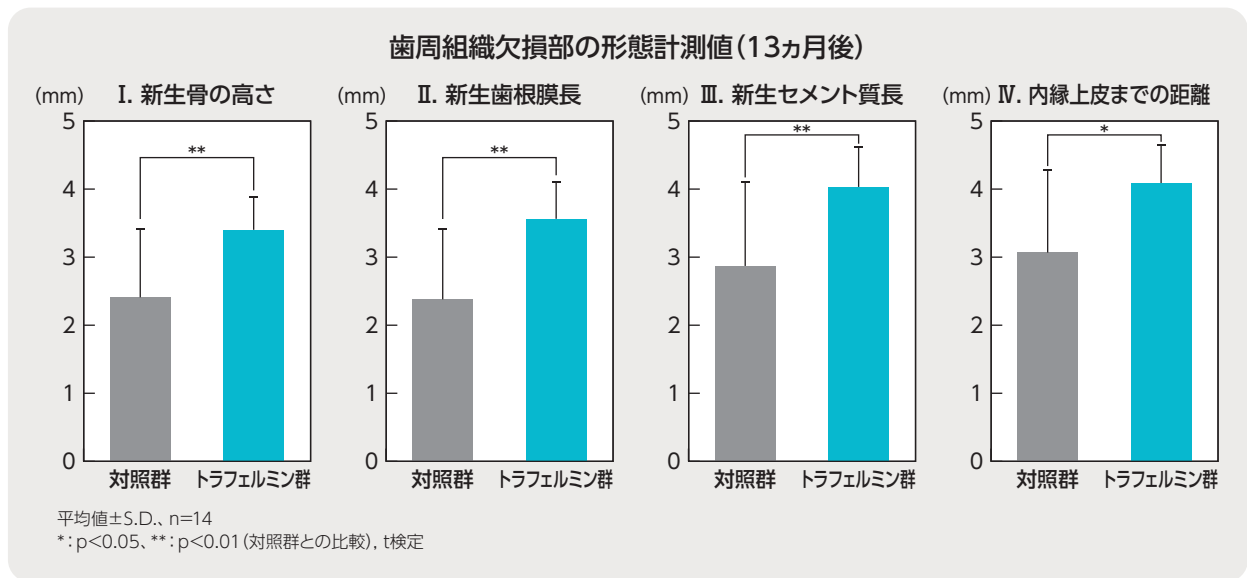
イヌ歯周組織欠損モデルにおける新生海綿骨骨梁の微細構造解析(13ヵ月後)

評価項目(単位)	無処置群	対照群	0.3%トラフェルミン群
骨の種類	既存骨	新生骨	
骨梁体積率(%)	35.2±9.9	54.2±24.2**	63.4±13.5***
骨梁厚(μm)	178.2±31.3	174.2±33.7	174.4±21.5
骨梁間隙(μm)	429.0±166.3	223.6±110.5***	170.5±88.7***
骨梁数(本)	0.8±0.2	1.1±0.5*	1.1±0.2*

平均値±S.D., n=14(対照群, 0.3%トラフェルミン群), n=16(無処置群)
 無処置群は、欠損作製相当部位の歯槽骨で評価した
 *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001(無処置群との比較), Tukeyの多重比較
 対照群と0.3%トラフェルミン群間にはいずれの項目においても差は認められなかった

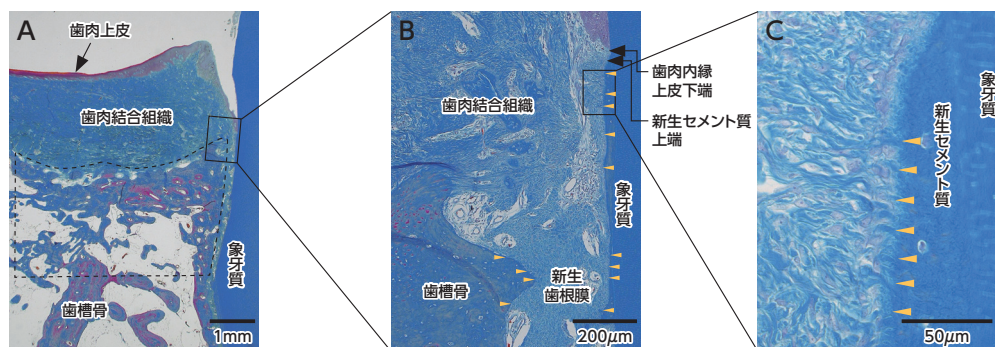
② 結合組織性付着に対する作用

トラフェルミンは結合組織性付着の形成を促進させました。



Anzai J et al. Long-term Observation of Regenerated Periodontium Induced by FGF-2 in the Beagle Dog 2-Wall Periodontal Defect Model. PLoS One. 2016;11:e0158485 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158485>)
 © Anzai J et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
 利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された

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ました。



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。

Anzai J et al. Long-term Observation of Regenerated Periodontium Induced by FGF-2 in the Beagle Dog 2-Wall Periodontal Defect Model. PLoS One. 2016;11:e0158485 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158485>)
 © Anzai J et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

方法: イヌ2壁性歯周組織欠損モデルを作製し、0.3%トラフェルミン(トラフェルミン180µg/HPC* 60µL)又は対照(HPC 60µL)を欠損部に単回投与した。既存歯槽骨の指標として、無処置群を設けた。経時的に撮影された軟X線写真から欠損部の骨塩量を求め、欠損作製直後からの増加量で評価した。骨塩量が一定となった投与13か月後に下顎骨を摘出し、µCTで撮影・構築した新生骨の三次元画像から新生皮質骨の体積を求めた。また、新生骨の骨質を評価するため、新生骨内部の海綿骨骨梁の微細構造を解析した。加えて、組織標本を作製し、観察及び形態計測を行った(24頁「歯周組織再生後の断面図」)。

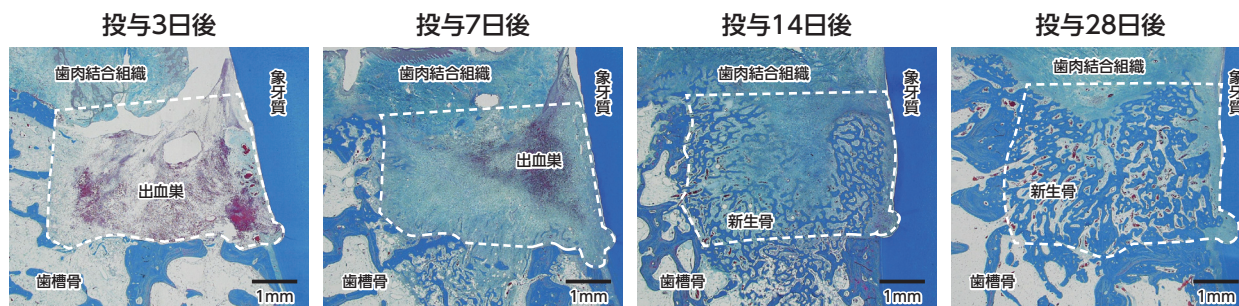
※ヒドロキシプロピルセルロース

(2) 歯周組織欠損モデルに対する作用 –再生初期過程の観察(イヌ)–7.9)

① 組織学的検討

トラフェルミンは線維性結合組織を早期から増加させ、これらの組織が速やかに新生骨に置換されることにより、歯槽骨の再生を時間的及び量的に促進することが示されました。また、歯根膜由来細胞の増殖を促進することにより、セメント質及び歯根膜を早期に形成させることが示されました。

イヌ歯周組織欠損部の組織像(トラフェルミン群)



出血巣で占められていた。

出血巣は縮小し、線維性結合組織が増殖し、既存骨辺縁では新生骨形成を認めた。

欠損中央部に線維性結合組織が残存していたが、大部分は新生骨で占められた。

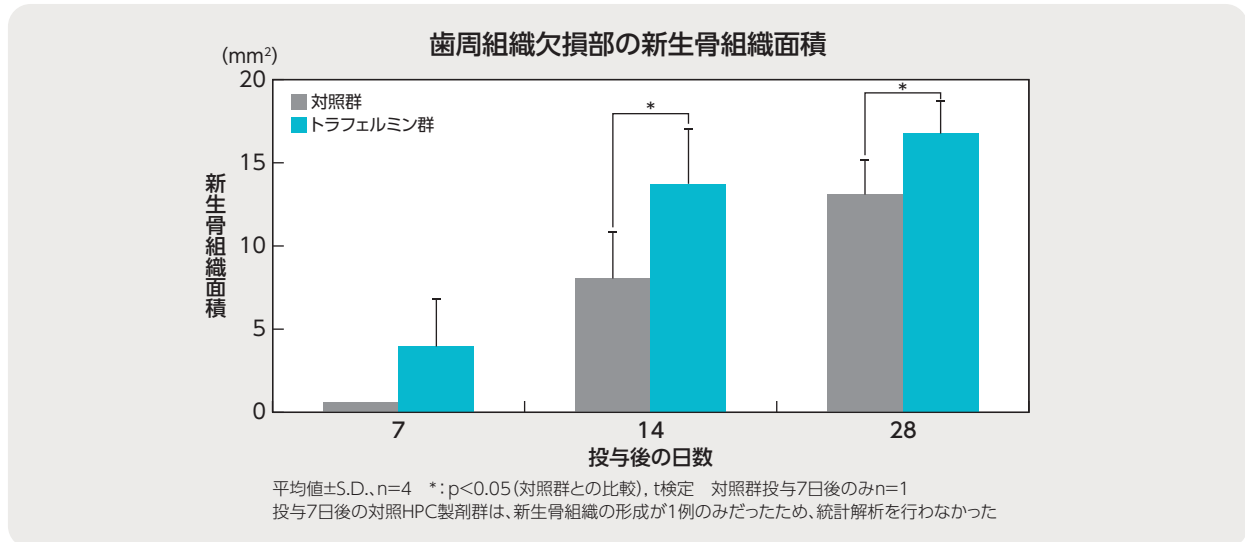
欠損部全域で新生骨が観察された。

アザン染色
 点線内は欠損部を示す

Nagayasu-Tanaka T et al. Action Mechanism of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the Promotion of Periodontal Regeneration in Beagle Dogs. PLoS One. 2015;10:e0131870 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131870>)
 © Nagayasu-Tanaka et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
 利益相反: 本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された

② 新生骨組織面積

トラフェルミン群では投与14及び28日後において、新生骨組織面積は対照群に比べて有意に増加しました(p<0.05、t検定)。

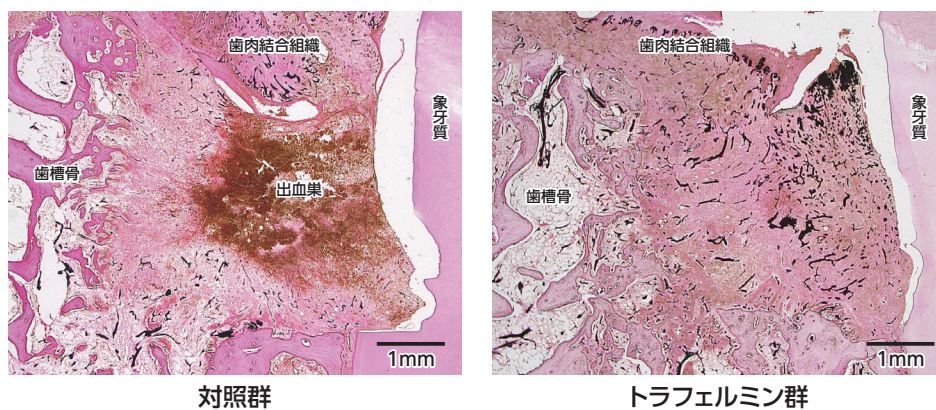


Nagayasu-Tanaka T et al. Action Mechanism of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the Promotion of Periodontal Regeneration in Beagle Dogs. PLoS One. 2015;10:e0131870 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131870>)
© Nagayasu-Tanaka T et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された

③ 血管新生作用

歯周組織欠損部全体では、投与7日後において対照群では限局的に血管新生が観察されたのに対して、トラフェルミン群では全域に認められました。トラフェルミンは早期に血管新生を促進し、再生に適した環境を構築すると考えられました。

投与7日後の歯周組織欠損部の血管走行



エオジン染色
墨汁を灌流し血管を黒色で示した

Nagayasu-Tanaka T et al. Action Mechanism of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the Promotion of Periodontal Regeneration in Beagle Dogs. PLoS One. 2015;10:e0131870 (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131870>)
© Nagayasu-Tanaka T et al. 2015 Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
利益相反:本研究は著者が所属する科研製薬のサポートにより実施された

方法：イヌ3壁性歯周組織欠損モデルを作製し、0.3%トラフェルミン(トラフェルミン 180μg/HPC 60μL)又は対照(HPC 60μL)を欠損部に単回投与した(各群各時点4例)。投与3、7、14及び28日後に採取した標本を組織学的に評価し、新生骨組織面積を測定した。また、欠損部における血管新生を評価するため、投与7日後において墨汁灌流標本を用いて歯周組織欠損部全体の新生血管を観察するとともに、歯根面近心側1mm幅の血管数を計測した。

一般薬理試験及び毒性試験

1. 一般薬理試験(マウス、ウサギ、イヌ、ラット、*in vitro*)¹⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度	試験成績
一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響	マウス	皮下	0.01, 0.1, 1mg/kg	1mg/kgでライジング数の減少(痛覚の抑制)が認められた
	ウサギ	静脈内	0.01, 0.1, 1mg/kg	0.1mg/kgで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
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	ラット摘出 非妊娠子宮	<i>In vitro</i> 添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mLで子宮の自動運動に対して、筋緊張を亢進した
	ラット摘出 非妊娠子宮		10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mLで子宮の収縮力に対して、収縮力の抑制を示した
	ラット摘出 妊娠子宮		10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mLで子宮の収縮力に対して、収縮力の抑制傾向を示した
呼吸・循環器系に及ぼす影響	麻酔イヌ	静脈内	0.001, 0.01, 0.1mg/kg	0.01mg/kgで呼吸数、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
	無麻酔ラット	皮下	0.01, 0.1, 1mg/kg	1mg/kgで心拍数の増加傾向と軽度の血圧低下が認められた
	モルモット 摘出心房	<i>In vitro</i> 添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mLで収縮力の抑制傾向が認められた
水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット	皮下	0.01, 0.1, 1mg/kg	1mg/kgで尿中Na ⁺ 排泄量の減少とNa ⁺ /K ⁺ 比の低下が認められた
その他の作用	ラット	足蹠皮下	0.005, 0.05, 0.5mg/site	0.005mgでカラゲニン浮腫を1日後から増強した

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(ラット、イヌ)¹¹⁾

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
ラット	経口	>73
ラット	皮下	>73
イヌ	皮下	>5

(2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ、サル)¹¹⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量・濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
ラット	1ヵ月	皮下	40, 200, 1000	40
		経皮	20, 200, 2000	2000
イヌ		皮下	30, 120, 480	30
ラット	3ヵ月	皮下	20, 80, 320	20
サル		皮下	15, 45, 135	15
ラット	6ヵ月	経皮	20, 200, 2000	2000
サル		皮下	5, 15, 45	15

(3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)¹¹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量・濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	無影響量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
妊娠前及び 妊娠初期投与試験	ラット	皮下	25, 100, 400	親動物雄 25 親動物雌 100 生殖機能 100 胎児 400
器官形成期 投与試験	ラット	皮下	30, 120, 480	母動物・胎児・産児 480
	ウサギ	皮下	2.5, 25, 250	母動物・胎児 25
周産期及び授乳期 投与試験	ラット	皮下	30, 120, 480	母動物 30 産児 120

(4) その他の特殊毒性(マウス、ラット、イヌ、モルモット、*in vitro*)

試験項目		動物種	投与経路 (投与期間)	投与量・濃度	結果
遺伝毒性試験	復帰突然変異試験 ^{11,12)}	<i>S.Typhimurium</i> 及び <i>E.Coli</i>	<i>In vitro</i> 添加	25, 50, 100, 200, 400, 800µg/plate	陰性
	染色体異常試験 ^{11,13)}	チャイニーズ ハムスター 肺線維芽細胞	<i>In vitro</i> 添加	55, 110, 220, 440 µg/mL	直接法の最高用量処理群である440µg/mL に染色体異常細胞の増加が認められたが、こ の原因はトラフェルミン溶液に含まれる高濃 度のNaClに起因すると考えられた
	小核試験 ^{11,14)}	マウス	腹腔内	30, 60, 120mg/kg	陰性
がん原性試験	皮膚発がん イニシエーション試験 ¹¹⁾	マウス	皮下 (週2回 5週)	4, 40, 400 µg/site	トラフェルミンは皮膚発がんイニシエーショ ン作用を示さなかった
	皮膚発がん プロモーション試験 ^{11, 15)}	マウス	皮下 (週2回 20週)	0.4, 4, 40 µg/mouse	トラフェルミンは正常及び損傷皮膚において 皮膚発がんプロモーション作用を示さず、ま た既知プロモーター作用増強も認められな かった
		ヌードマウス	皮下 (週2回 20週)	4, 40 µg/site	抗トラフェルミン抗体が産生されない条件 下においてもトラフェルミンは皮膚発がんプロ モーション作用を示さなかった
	<i>In vitro</i> ヒト腫瘍細胞への作用に 関する試験 ^{11,16)}	ヒト腫瘍細胞	<i>In vitro</i> 添加	1, 10, 100, 1000 ng/mL	24種中6種(軟骨肉腫、胆管細胞がん、平滑 筋肉腫、口腔類表皮がん、扁平上皮がん、乳 がん)で細胞増殖促進作用が認められた
	<i>In vitro</i> トランスフォーム試験 ¹¹⁾	BALB/c 3T3 細胞	<i>In vitro</i> 添加	0.1, 1, 10, 100, 1000, 10000ng/mL	トラフェルミンには形質転換作用は認められ なかった
	ヌードマウス 長期反復皮下投与 毒性試験 ¹¹⁾	ヌードマウス	皮下 (週2回 15ヵ月)	0.4, 4, 40 µg/head	トラフェルミンに起因する腫瘍発生は認めら れなかった 無毒性量: 雌雄 0.4µg/head
	マウスメラノーマ細胞の 増殖及び転移に関する 試験 ^{11,17)}	マウス	移植部位(背, 足蹠) 及び 移植部の遠隔部位 (1日, 1-4日)	背:40µg/mouse 足蹠:4µg/mouse 移植部の遠隔部位: 20µg/mouse	腫瘍移植部位に直接投与した場合、B16-BL6 マウスメラノーマ細胞の増殖及び転移を促進 したが、移植部位から遠位部に投与した場合 には腫瘍細胞の増殖に影響を与えなかった
局所刺激性試験 ¹¹⁾		ラット	口腔内 (2週)	1.5mg/kg/day	投与部位に毒性を示唆する変化は認められ なかった
		イヌ	歯槽粘膜下 (単回)	0.1, 0.8% 500µL/site	骨膜の骨芽細胞様細胞の増生、粘膜固有層 の血管新生、線維芽細胞様細胞の遊走及び 小円形細胞浸潤が認められた。これらの病理 組織学的変化はトラフェルミンの薬理作用に 起因した変化と考えられた
			歯槽骨欠損部	0.1, 0.8% 250µL/site	歯槽骨の線維芽細胞様細胞の増生、間葉系 細胞増生、海綿状骨形成及び骨芽細胞様細 胞の増生が認められた。これらの病理組織学 的変化はトラフェルミンの薬理作用に起因し た変化と考えられた
抗原性試験	皮内反応試験 ^{11,18)}	モルモット	皮内	0.1mg/animal	トラフェルミンで感作した動物に対して、トラ フェルミンは明らかな免疫原性を示したが、 陽性対照物質のヒトアルブミンと比較すると 明らかに弱かった。また、熱及び光劣化品に よる新たな抗原性と宿主蛋白との交差反応 性は認められなかった
	全身性 アナフィラキシー試験 ^{11,18)}		静脈内	2mg/animal	
	受身皮膚 アナフィラキシー試験 ^{11,18)}		静脈内	5mg/animal	

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラフェルミン(遺伝子組換え)

Trafermin(genetical recombination)

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($C_{764}H_{1201}N_{217}O_{219}S_6$; 分子量: 17,122.42)及び153個($C_{761}H_{1196}N_{216}O_{218}S_6$; 分子量: 17,051.35)のアミノ酸残基からなるたんぱく質(N末端; Ala-Ala: 65%以上、Ala: 35%以下)

製剤学的事項

1. 製剤の安定性

(1) 凍結乾燥品

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果概要	
	温度	光				
長期保存試験	5°C±3°C	暗所	カートリッジ (密封容器)	36ヵ月	安定であった	
加速試験	25°C±2°C	暗所	カートリッジ (密封容器)	6ヵ月	安定であった	
苛酷試験	温度	-20°C±5°C	暗所	カートリッジ (密封容器)	1ヵ月	安定であった
		50°C±2°C	暗所	カートリッジ (密封容器)	1ヵ月	類縁物質の増加が認められた
	光	25°C±2°C	D65 蛍光ランプ、 1000lx	カートリッジ (密封容器)*	総照度 120万lx・hr、 (総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上)	類縁物質の増加が認められた
				カートリッジ (密封容器) ／紙箱		安定であった
				カートリッジ (密封容器) ／遮光(対照)		安定であった

本品の保存形態は、カートリッジ(密封容器)であるため、湿度条件を除外し、苛酷試験において、湿度に対する安定性は評価しなかった

* : 0.2mLトラフェルミン凍結乾燥品で実施した(0.2mLトラフェルミン凍結乾燥品の一次包装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)

(2) 溶解液

上記の凍結乾燥品と同一条件(苛酷試験の温度条件を除く*)で試験を行った。そのうち、カートリッジでの苛酷試験(光)において粘度の低下が認められたものの、(カートリッジ／紙箱での苛酷試験(光)を含む)その他の条件において変化はありませんでした。

* 溶解液の保存温度は-20°C±5°C及び40°C±2°Cとして実施

2. 溶解後の製剤の安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果概要
	温度	光			
溶解後の安定性	25°C±2°C	暗所	カートリッジ (密封容器) ／投与ホルダー	24時間	類縁物質の経時的な増加が認められた
		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	類縁物質の経時的な増加が認められた

1. 取扱い上の注意

- (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。
- (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。

規制区分：処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：2～8℃に保存

有効期間：36箇月

2. 包装

リグロス歯科用液キット600 μ g × 1

リグロス歯科用液キット1200 μ g × 1



3. 関連情報

承認番号：リグロス歯科用液キット600 μ g 22800AMX00684000

リグロス歯科用液キット1200 μ g 22800AMX00685000

承認年月：2016年9月

薬価基準収載年月：2016年11月

販売開始年月：2016年12月

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

再審査期間満了年月：2022年9月(6年)

主要文献・製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主要文献

- 1) Kitamura M, et al.: J Bone Miner Res, 31 (4): 806-814, 2016
- 2) 承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-05)]
- 3) 承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-03)]
- 4) Kitamura M, et al.: J Dental Res, 90(1): 35-40, 2011
- 5) 承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅱ相用量反応試験(1D-02)]
- 6) 承認時評価資料[辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相臨床薬理試験(1D-04)]
- 7) 承認時評価資料(薬理試験)
- 8) Anzai J, et al.: PLoS One 11 (7): e0158485, 2016
- 9) Nagayasu-Tanaka T, et al.: PLoS One 10(6):e0131870, 2015
- 10) Okumura M, et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res, 46(II), 7:727-739, 1996
- 11) 承認時評価資料(毒性試験)
- 12) 吉田純一他: 基礎と臨床 30(7):1661-1667, 1996
- 13) 吉田純一他: 医薬品研究 27(10):673-680, 1996
- 14) 吉田純一他: 基礎と臨床 30(7):1669-1674, 1996
- 15) Hikaru Tanaka, et al.: Cancer Letters 105:195-202, 1996
- 16) 杉本肇他: HUMAN CELL 9(2):129-140, 1996
- 17) Satoshi Tsunoda, et al.: Cancer Science 98 (4):541-548, 2007
- 18) 永田平良一 他: 基礎と臨床 30(7):1647-1660, 1996

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号

<文献請求先及び問い合わせ先>

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室

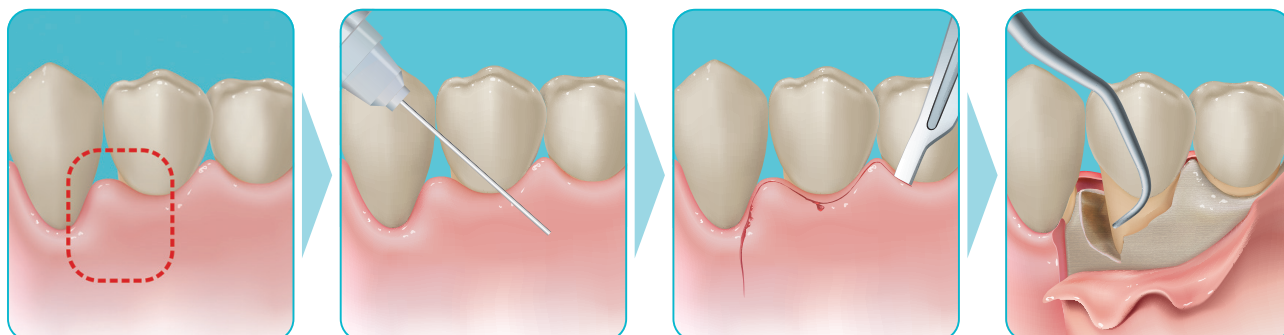
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号

歯肉剥離掻爬手術時の リグロス投与方法の概略

リグロス®

- 1 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こと。
- 2 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。

術前



歯周ポケットの深さ4mm以上
骨欠損の深さ3mm以上の
垂直性骨欠損

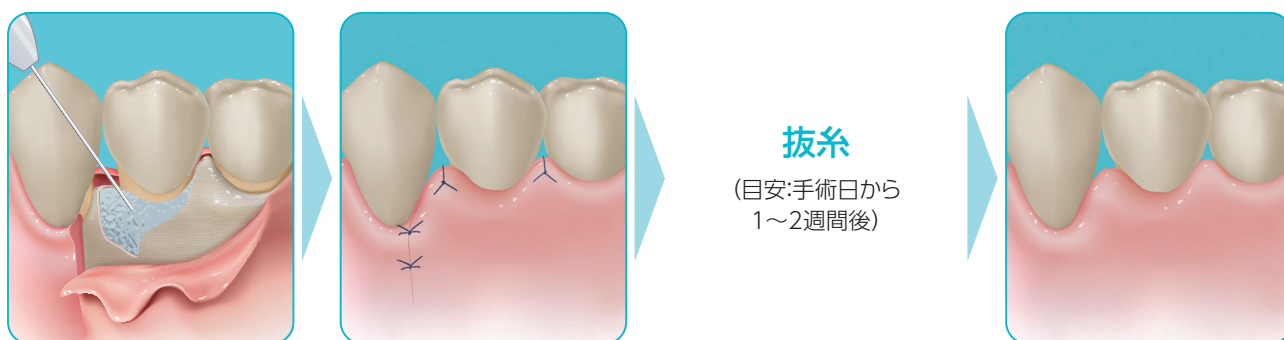
局所麻酔

歯肉の切開

歯肉の剥離・翻転
スケーリング・ルートプレー
ニング

- 3 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。
- 4 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。

治療後



歯槽骨欠損部へのリグロスの塗布

縫合

抜糸
(目安:手術日から
1~2週間後)

<参考>

エナメルマトリックスデリ
パティブ(EMD)対照比
較試験(検証的試験)にお
ける塗布量別の歯数分
布は右表のとおりでした。

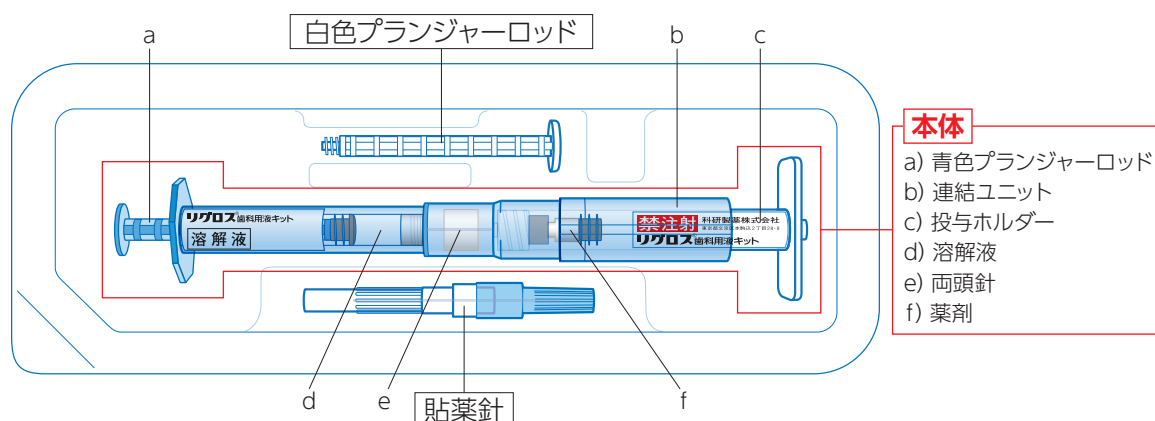
塗布量	塗布量別の歯数分布					単位:例数	
	歯数	1歯	2歯	3歯	4歯		5歯
0.2mL以下		45	8	2	0	0	リグロス®歯科用液キット 600µg:0.2mL リグロス®歯科用液キット 1200µg:0.4mL
0.2mL超0.4mL未満		17	4	3	0	0	
0.4mL		9	7	7	6	2	

- 5 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。

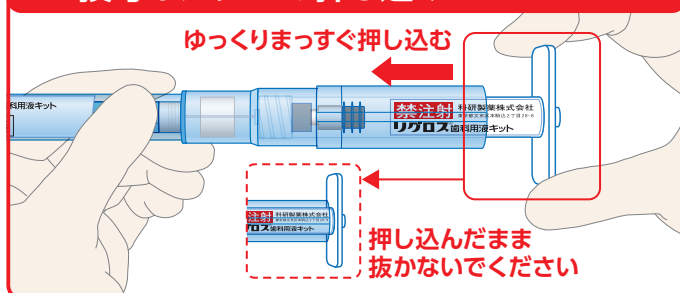
リグロスの調製方法

1: 部材の確認・取り出し

開封口よりシールをはがします。下図の部材が入っていることをご確認ください。
確認後、注意して全ての部材を清潔な場所に取り出してください。



2: 投与ホルダーの押し込み

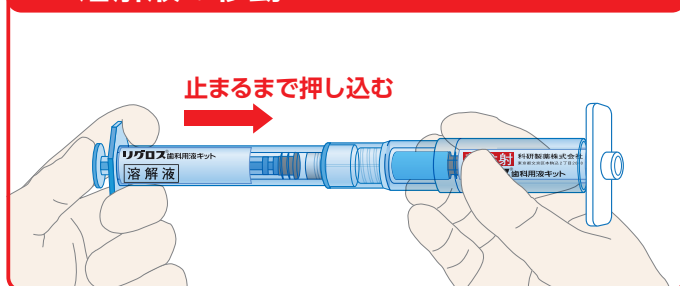


注意して本体を手に取り、投与ホルダーをゆっくりまっすぐ最後まで押し込みます。

押し込んだ後は左図点線枠内の状態となり、薬剤と溶解液が両頭針で連結されます。

※注意：投与ホルダーは押し込んだまま抜かないでください。

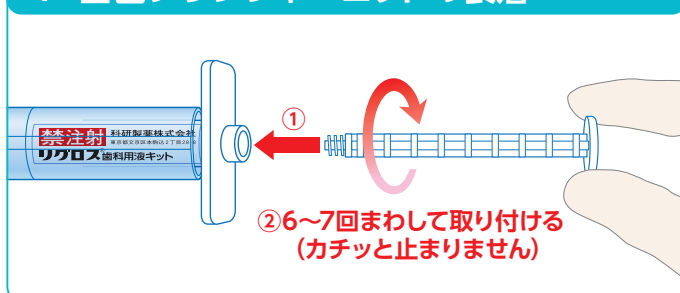
3: 溶解液の移動



青色プランジャーロッドを止まるまで押し込みます。

溶解液全量が投与ホルダー側に移動します。

4: 白色プランジャーロッドの装着



白色プランジャーロッドを投与ホルダーに挿入し①、軽く押しながら時計まわりに6~7回まわして取り付けます②。

※注意：まわし続けてもカチッと止まりませんが、6~7回で装着は完了しています。

5：薬剤の混合溶解

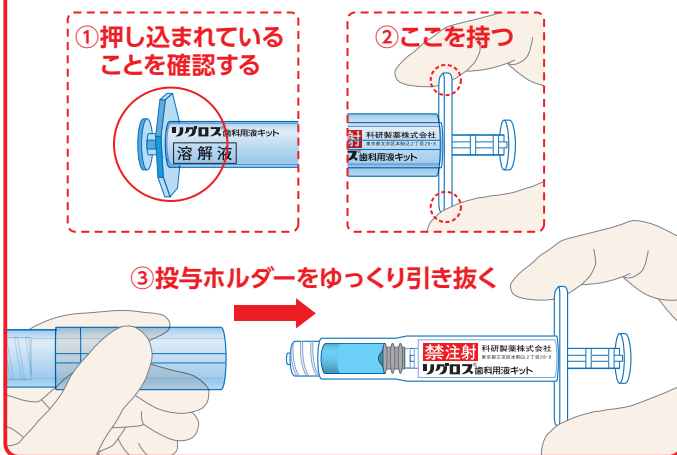


白色プランジャーロッドを止まるまでゆっくり押し込んだ後①、青色プランジャーロッドをゆっくり押し込みます②。この操作を交互に10回(5往復)繰り返します。

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が、品質に影響はありません。

6：薬液の確認・取り出し

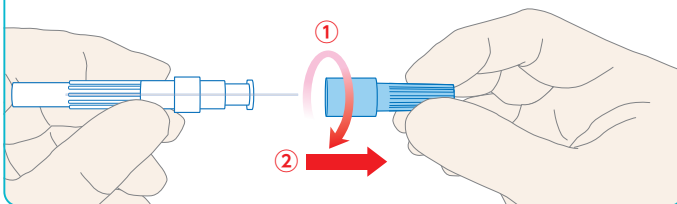


青色プランジャーロッドが止まるまで押し込まれていることを確認します①。

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。

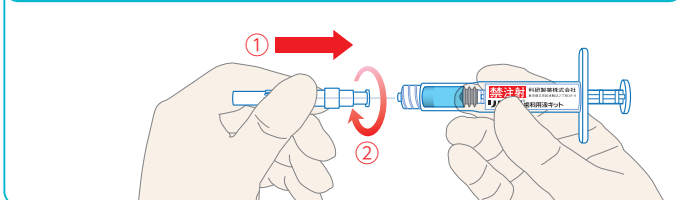
7：貼薬針の装着準備



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。

