

「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

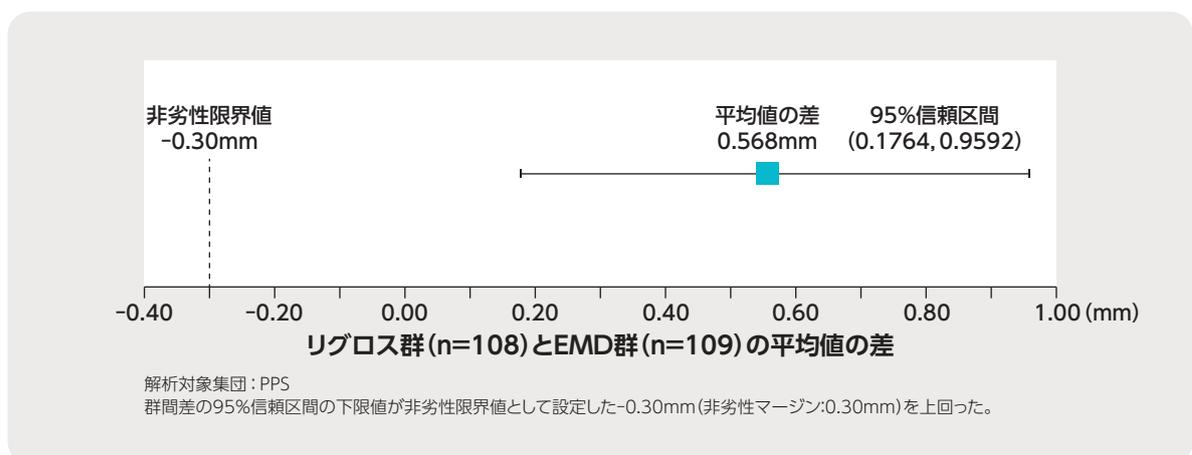
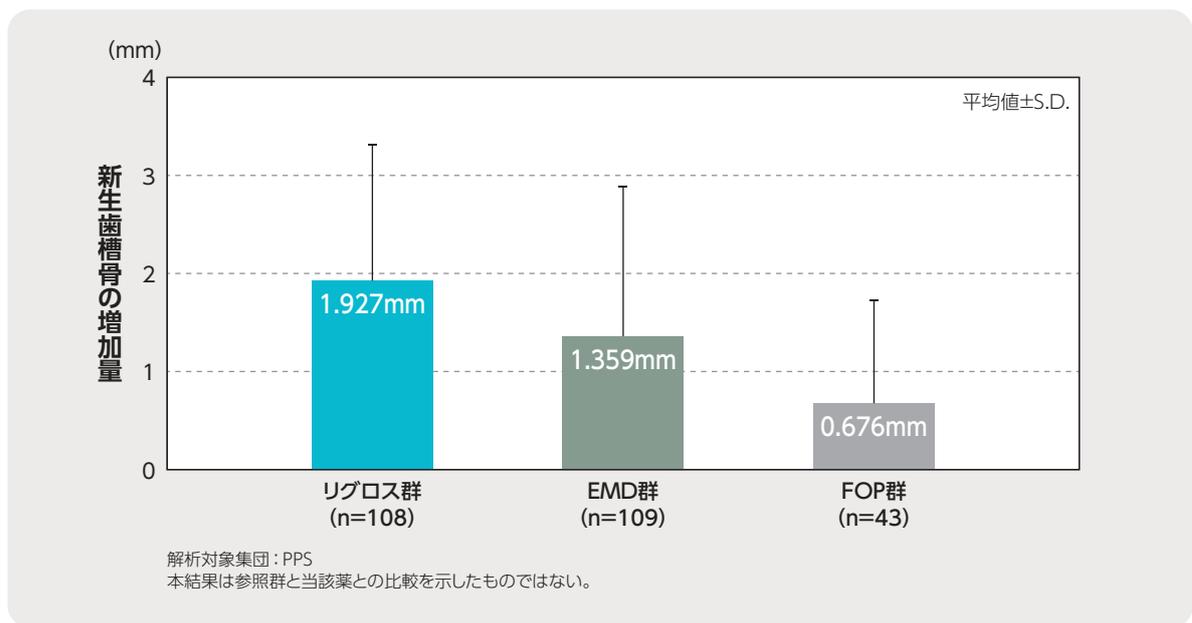
解析対象集団：PPS(Per Protocol Set、治験実施計画書に適合した対象集団)

(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)

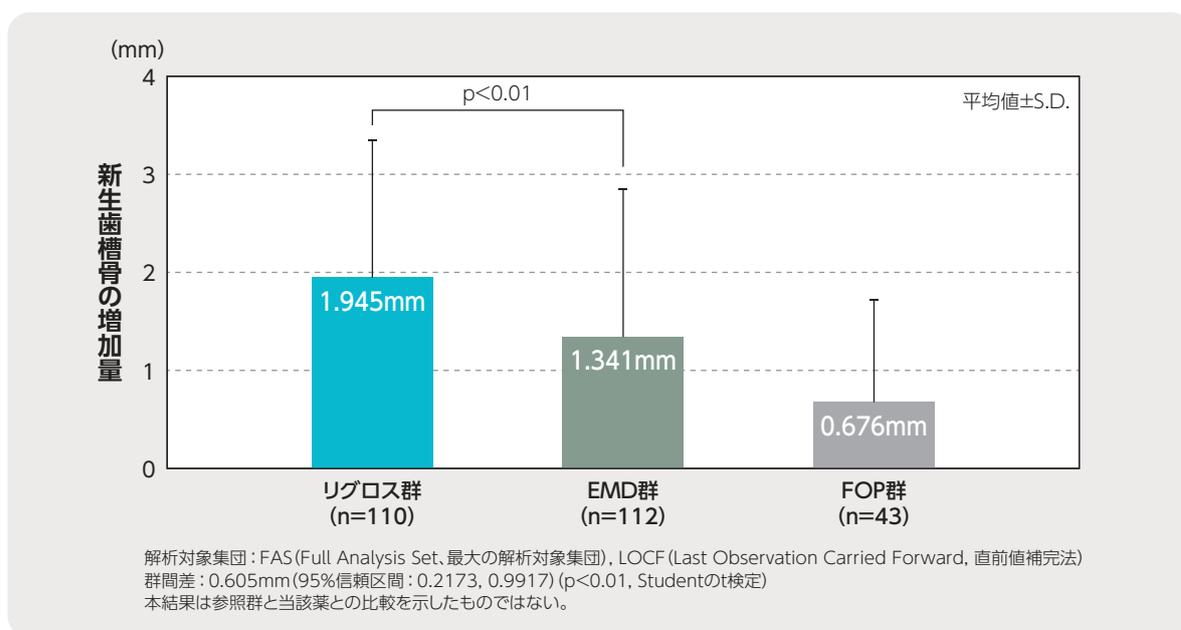
① EMDに対するリグロスの非劣性の解析

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。



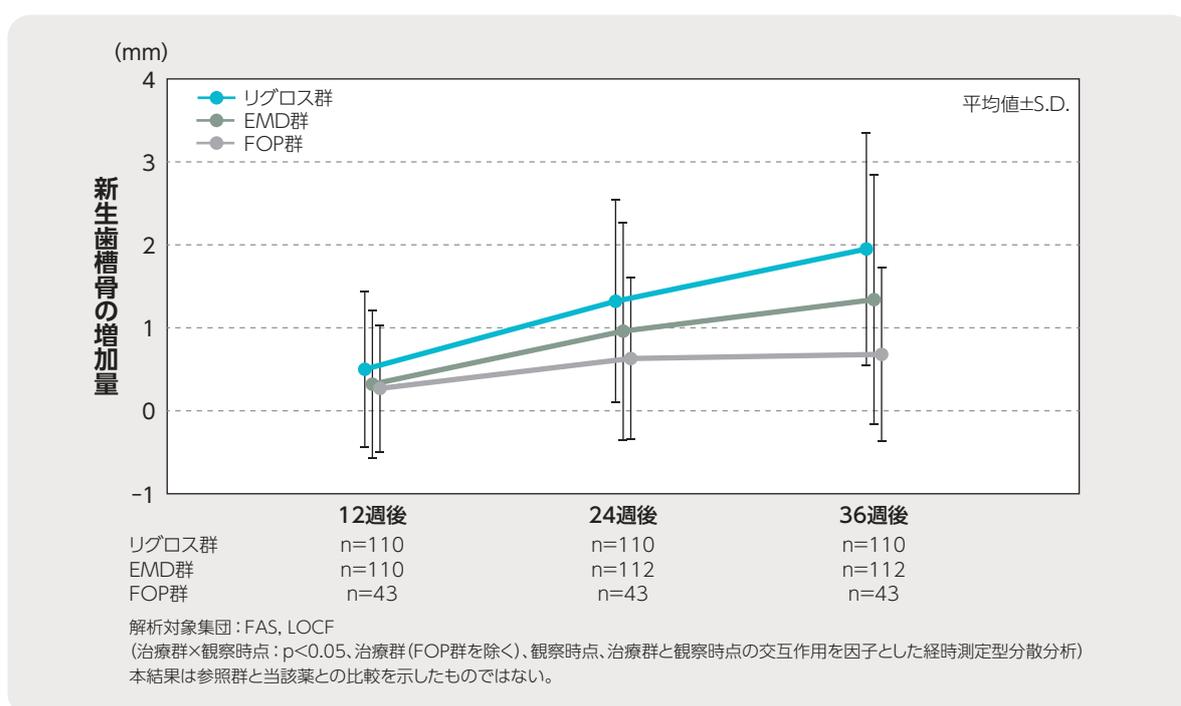
② EMDに対するリグロスの優越性の解析

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)。



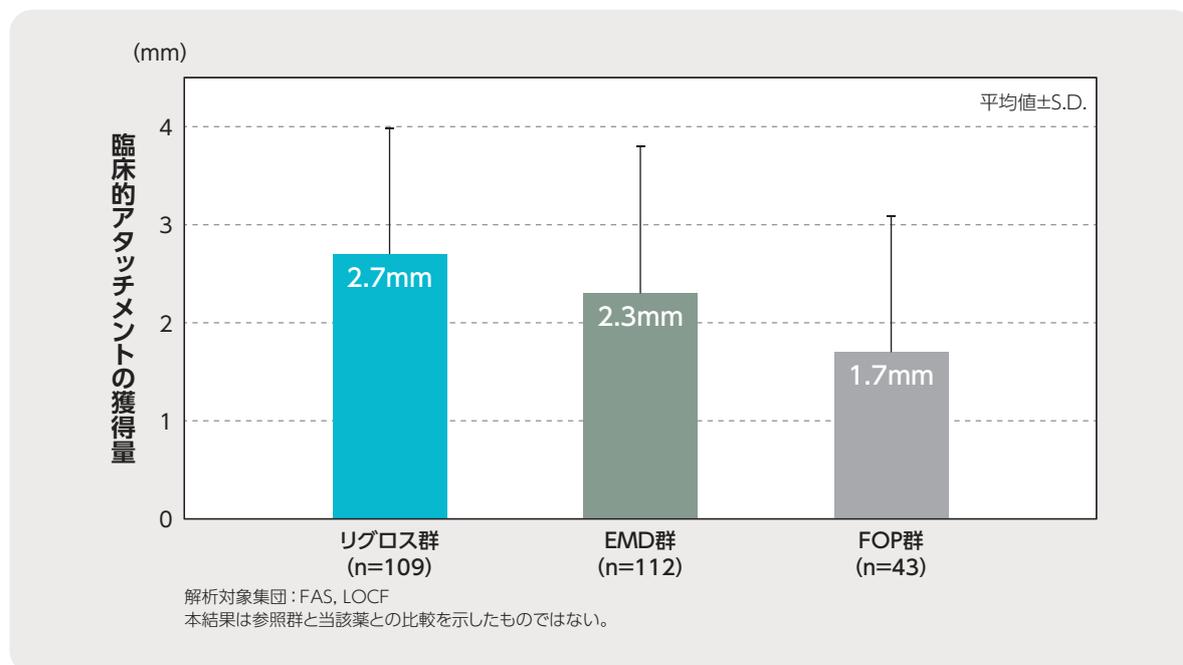
新生歯槽骨の増加量の経時変化 (副次評価項目)

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デプス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

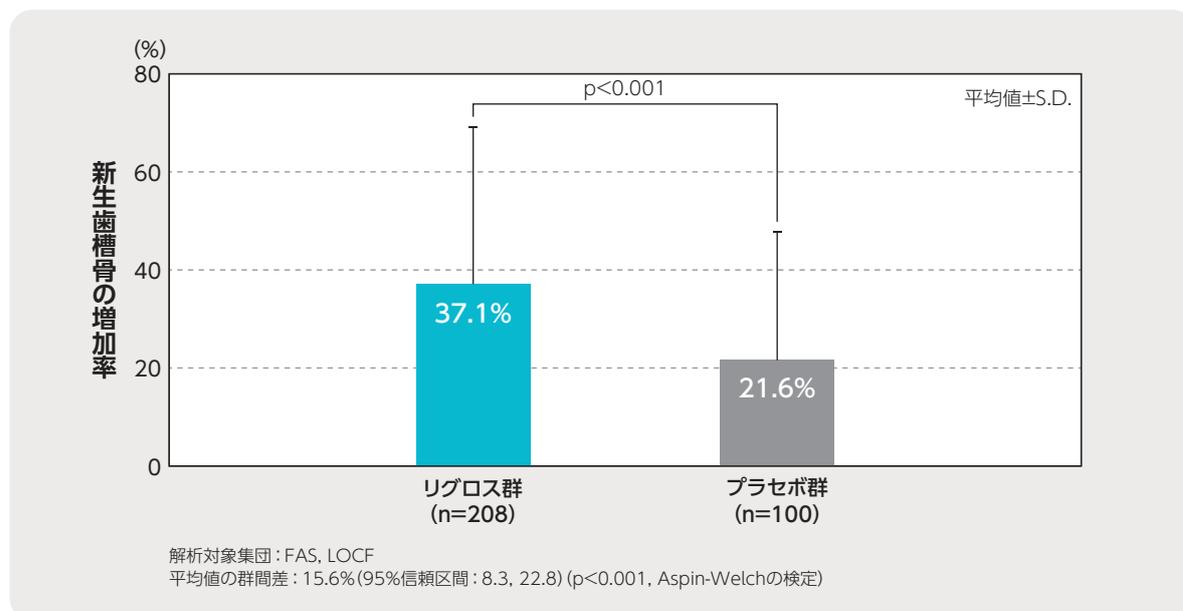
- 有害事象
- 血清中抗トラフェルミン抗体

【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。

(2)有効性

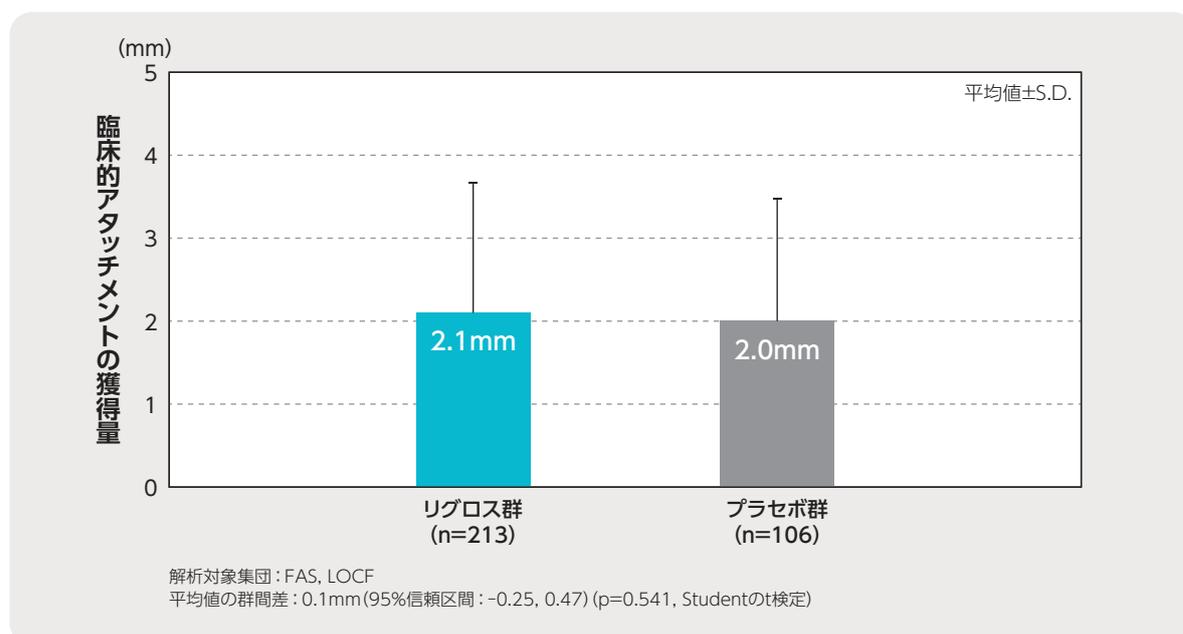
投与36週後の新生歯槽骨の増加率(主要評価項目)

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))。



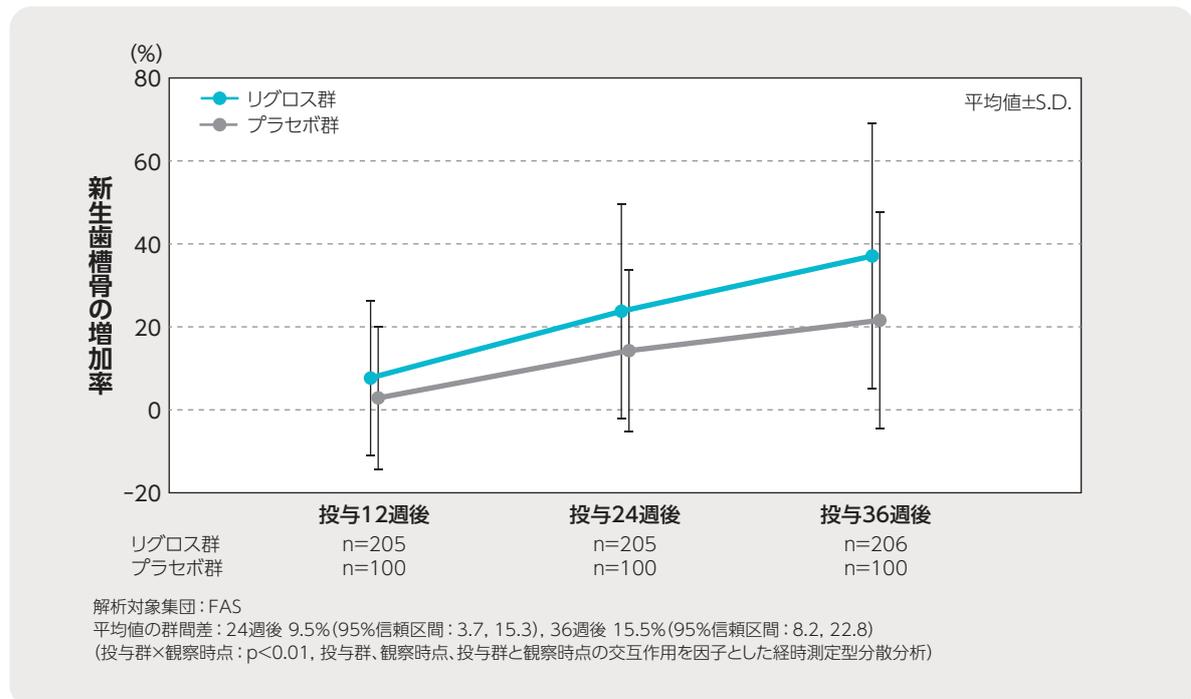
投与36週後の臨床的アタッチメントの獲得量(主要評価項目)

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

	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

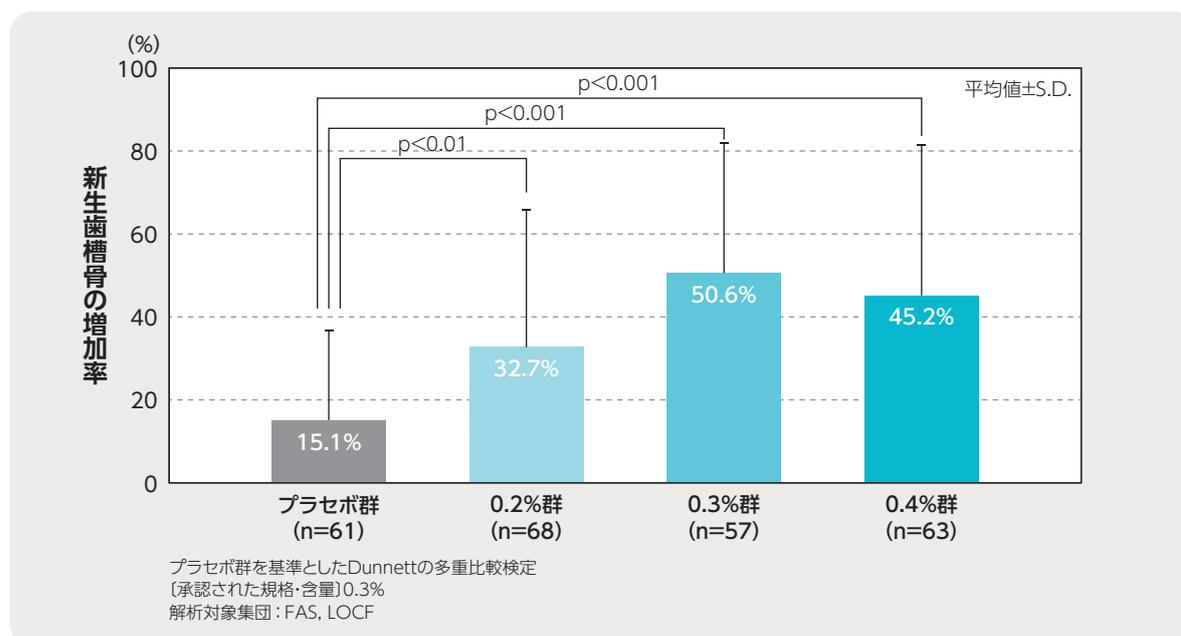
** 0.3%トラフェルミン含有製剤投与群

*** 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