

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

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 適正使用のお願い

リグロス歯科用液キット600 μ g・1200 μ g (以下、本剤と称す)は医薬品リスク管理計画書において、重要な潜在的リスクとして「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」を設定しています。

先生方におかれましてはこれらのリスクを最小限にとどめるため、本文書をご一読いただき、本剤を適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

- ▶目次
1. 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進
 2. 投与部位近傍の組織の過剰増生(硬結等の発現リスク)について

1. 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進

本剤を使用する際はあらかじめ、患者の口腔内に悪性腫瘍がないこと、又はその既往歴がないことを確認してください。

<添付文書抜粋>

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

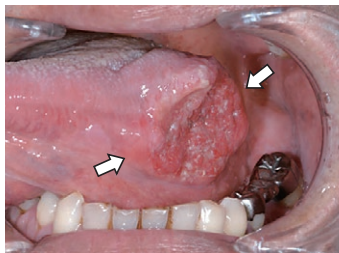
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 口腔内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者
[本剤が細胞増殖促進作用を有するため]

<禁忌2.の設定理由>

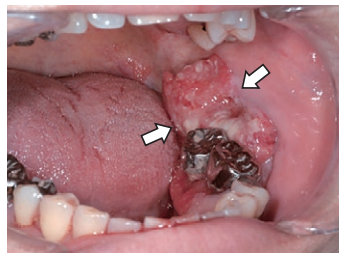
マウスを用いた試験においてトラフェルミン (遺伝子組換え) に発がん性は認められないものの、トラフェルミン (遺伝子組換え) を腫瘍移植部位に直接塗布すると腫瘍細胞の増殖及び転移を促進することが示されているため設定しました。

禁忌

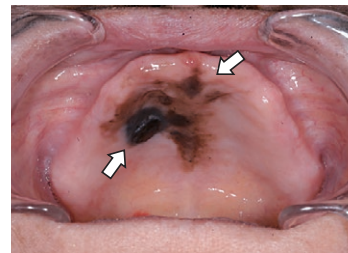
例)



舌がん



歯肉がん(下顎)



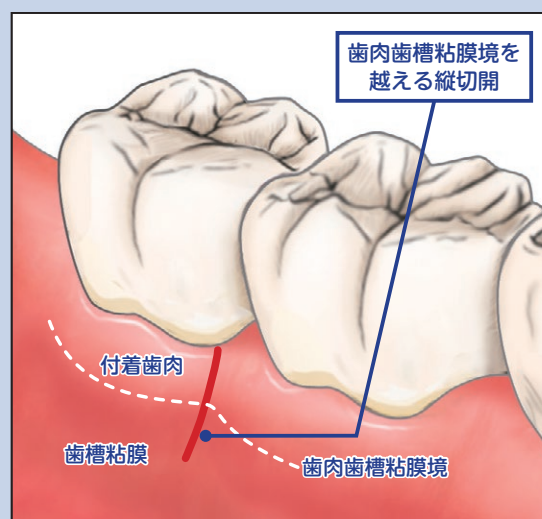
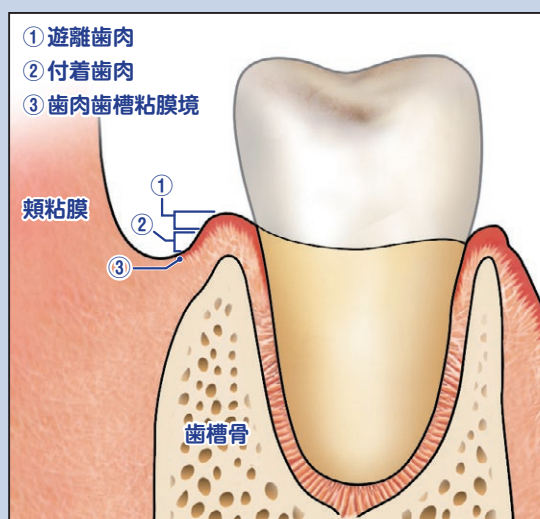
悪性黒色腫

2. 投与部位近傍の組織の過剰増生(硬結等の発現リスク)について

本剤を使用した外科手術後に、硬結、肥厚、腫瘤等が生じ、投与部位近傍の組織(歯槽粘膜及び頬粘膜等)が過剰増生した可能性を否定できない症例が報告されています。当該事象が発現した場合、時間経過とともに自然に治癒する場合がありますが、侵襲的治療を要する状態となる可能性もあります。

特に、以下のような場合で、本剤が投与部位近傍の歯槽粘膜下及び頬粘膜下等に流れ込み、硬結等の発現につながったと考えられる事例が発生しています。

- <投与部位> 下顎第2大臼歯頬側部等、付着歯肉の幅が狭い部位の歯槽骨欠損部に本剤を投与する場合
- <切開方法> 減張切開や歯肉歯槽粘膜境を越える縦切開をする場合



本剤使用時は以下の点に注意し、適切に外科処置を実施してください。

- フラップの形成は必要最小限の範囲に留めてください。
- 本剤は欠損部を満たす程度の投与量で十分な効果が得られます。
- 減張切開をする必要がある場合は、減張切開部に直接本剤を塗布しないようにしてください。

【発現状況】

2016年12月1日の販売開始以降、2020年4月3日までに、本剤の投与後に発現した硬結に関連する副作用(硬結、肥厚、腫瘤等)として、硬結17例(うち重篤3例)、肥厚6例、腫瘤2例(うち重篤1例)が集積されています(推定使用患者数：約85,800人)。

【代表症例の概要】

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性別 年齢	使用理由 (合併症)		副作用の発現状況、症状等の経過	
女 50歳代	左下第2大臼歯 中等度歯周炎 (リウマチ)	600 μ g 1日(1回)	硬結、疼痛、歯肉腫脹	
			本剤投与日	10:00 3壁性の骨欠損を認めたため、リグロスを用いた歯周組織再生療法を左下第2大臼歯(以下、左下7番)に行った。歯肉弁を剥離翻転し、根面及び骨面を搔爬しリグロスを塗布。 手術部位：左下7番、本剤投与部位：左下7番 骨欠損形態：3壁性、骨欠損深さ：4mm 付着歯肉の幅：4mm
			投与1日後	17:30 経過観察にて来院。ope 部位の治療は良好だが ope 部位より頬側部の腫脹、痛みを訴えた。 腫脹の範囲：歯肉…左下7、8番、頬側、遠心 腫脹の大きさ：直径 20mm 腫脹の種類：線維性 腫脹に気づかれたときの疼痛：有(程度：触ると痛む)
			投与13日後	頬部からの触診にて硬結を触れる。 硬結の大きさ：20mm 硬結の発現部位：左側顎角部付近の頬粘膜部 腫脹を訴えるため、念のためアモキシシリン 250mg(3Cap × 5回) 投与。 その後、定期的に経過観察。
			投与15日後	抜糸。歯肉の腫脹は抜糸時には治まっていた。 歯肉腫脹の転帰：回復
			投与76日後	外側から触ると硬結と痛みがある。
			投与309日後	患者来院。朝の洗顔時、頬のしこりを触ると痛みがある。 疼痛、硬結の転帰：未回復
【手術状況】				
併用療法 / 併用材料：無、術式：ウイドマン改良フラップ手術、切開方法：縦切開、歯肉溝切開 骨膜減張切開：無、骨頂からの剥離距離：5mm、デコルチケーション：無 搔爬器具：ハンドスケーラー、超音波スケーラー、搔爬時間：40分 縫合方法：単純縫合、縫合の程度：タイト、縫合糸の種類：ソフトナイロン、手術時間(浸潤麻酔から縫合までの時間)：60分				

歯周組織再生剤 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

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

(貯法) 2~8℃に保存
(使用期限) 外箱及びラベルに表示

日本標準商品分類番号	87279	
	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
承認番号	22800AMX00684000	22800AMX00685000
薬価収載	2016年11月	
販売開始	2016年12月	
国際誕生	2001年4月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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]

組成・性状

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)及び貼葉針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 (凍結乾燥品に含まれる量)	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) ^注 を含有する。	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) ^注 を含有する。
添加物	凍結乾燥品: エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 溶解液: ヒドロキシプロピルセルロース	
性状	凍結乾燥品: 白色の塊又は粉末である。 溶解液: 無色澄明な粘潤性のある液である。	
溶解液の容量	0.27mL ^注 /1キット	0.47mL ^注 /1キット

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。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: 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(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タンパク質(N末端:Ala-Ala:65%以上,Ala:35%以下)

効能・効果

歯周炎による歯槽骨の欠損

(効能・効果に関連する使用上の注意)

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。
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。

用法・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。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

本剤の使用にあたっては【臨床成績】の項を参照し適切な量を用いること。

使用上の注意**1. 重要な基本的注意**

- (1)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。
- (2)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。

2. 副作用

本剤が投与された安全性評価対象症例429例中3例(0.7%)に副作用が認められた。その内訳は、適用部位における歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹および頭痛が各1例(0.2%)であった。臨床検査値異常は429例中51例(11.9%)に認められ、その主なものは尿中アルブミン陽性27例(6.3%)、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇17例(4.0%)、尿中NAG上昇16例(3.7%)、CRP上昇6例(1.4%)等であった。(承認時)

分類	頻度	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 β_2 ミクログロブリン上昇、尿中NAG上昇、CRP上昇	AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、CK(CPK)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、尿糖陽性、リンパ球増多、好中球減少、単球増多、白血球減少、総蛋白上昇	

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

5. 適用上の注意**(1)適用部位**

歯科用にも使用すること。

(2)投与时

- 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。
- 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。
- 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。
- 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した場合には、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。

(3)その他

- 1)添付の貼葉針を注射又は穿刺に使用しないこと。
- 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。

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。

取扱い上の注意

- (1)プ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。

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

文献請求先

〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室