

リグロス歯科用液キット 600  $\mu$ g、  
リグロス歯科用液キット 1200  $\mu$ g  
に係る医薬品リスク管理計画書

科研製薬株式会社

リグロス歯科用液キット 600 µg、  
リグロス歯科用液キット 1200 µg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リグロス歯科用液キット600 µg リグロス歯科用液キット1200 µg	有効成分	トラフェルミン (遺伝子組換え)
製造販売業者	科研製薬株式会社	薬効分類	87279
提出年月日		令和4年10月25日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">なし</a>	<a href="#">投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進</a> <a href="#">投与部位近傍の組織の過剰増生</a>	<a href="#">なし</a>
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">使用実態下における有効性</a>		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">使用成績調査</a>

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材の提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

科研製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	279
再審査期間	6年	承認番号	①22800AMX00684000 ②22800AMX00685000
国際誕生日	2001年4月4日		
販売名	①リグロス歯科用液キット 600 $\mu$ g ②リグロス歯科用液キット 1200 $\mu$ g		
有効成分	トラフェルミン（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1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）を含有する用時溶解液剤 ②1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）を含有する用時溶解液剤		
用法及び用量	歯肉剥離搔爬手術時に歯槽骨欠損部を満たす量を塗布する。		
効能又は効果	歯周炎による歯槽骨の欠損		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 令和4年6月1日
変更内容の概要： ① 1.1 安全性検討事項 重要な潜在的リスク「投与部位近傍の組織の過剰増生」の「歯肉 歯槽粘膜境を超える」を「歯肉歯槽粘膜境を越える」に変更（軽微変更） ② 医療従事者向け資材「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」の「歯肉歯槽粘膜境を超える」を「歯肉歯槽粘膜境を越える」に変更（軽微変更） ③ 医療従事者向け資材「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」の挿絵の変更（軽微変更）
変更理由： ①～③ 記載整備

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
該当なし	
重要な潜在的リスク	
投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・トラフェルミン（遺伝子組換え）（以下、トラフェルミン）は、薬理作用として線維芽細胞等に対する細胞増殖促進作用及び血管新生作用を示す。</li><li>・トラフェルミンによるヒト腫瘍細胞増殖への影響を検討した <i>in vitro</i> 試験において、ヒト腫瘍細胞の増殖促進作用が認められた。</li><li>・B16-BL16 メラノーマ細胞をマウスに移植し、トラフェルミンの腫瘍の増殖と転移への影響を検討した結果、トラフェルミンを移植部位に直接投与した場合、血管新生促進作用を介してメラノーマ細胞の増殖及び転移を促進したが、移植部位から遠隔部位に投与した場合、メラノーマ細胞の増殖に影響を及ぼさないことが確認された。</li><li>・本剤の臨床試験において、血清中トラフェルミン濃度を測定した結果、内在性塩基性線維芽細胞成長因子の濃度範囲を超えるトラフェルミンは検出されなかった。</li><li>・本剤と同一有効成分を含有し、用法・用量等の異なるフィブラストスプレー250及びフィブラストスプレー500（以下、併せてフィブラストスプレー）の製造販売後において、投与部位における悪性腫瘍の増殖促進が報告されているが、本剤の臨床試験においては、当該リスクを示唆する副作用は認められなかった。</li><li>・当該事象が発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性がある。</li></ul> <p>以上の理由により、「投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進」を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「禁忌」の項に記載して注意喚起する。</li><li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材の提供</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して、投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進の可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し安全性の確保を図るため。</p>

## 投与部位近傍の組織の過剰増生

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・トラフェルミンは、薬理作用として線維芽細胞等に対する細胞増殖促進作用及び血管新生作用を示す。
- ・本剤と同一有効成分を含有し、用法・用量等の異なるフィブラストスプレーの製造販売後において、投与部位における過剰肉芽組織に関する報告が集積されているが、本剤の臨床試験においては、当該リスクを示唆する副作用は認められなかった。
- ・当該事象が発現した場合、侵襲的治療を要する等、医学的に重要な状態となる可能性がある。
- ・製造販売後に投与部位近傍の組織（歯槽粘膜及び頬粘膜等）の過剰増生を否定できない硬結、肥厚、腫瘤等の症例が報告された。本剤投与前に減張切開や歯肉歯槽粘膜境を越える縦切開をした場合に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可能性が考えられるが、集積された症例の重篤性や使用実態を踏まえ、ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすリスクとは判断していない。

以上の理由により、「投与部位近傍の組織の過剰増生」を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査

### 【選択理由】

製造販売後における当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「副作用」の項に「硬結、肥厚」を記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の提供

### 【選択理由】

製造販売後に投与部位近傍の組織（歯槽粘膜及び頬粘膜等）の過剰増生を否定できない硬結、肥厚、腫瘤等の症例が報告され、切開方法等の外科処置が関連している可能性が考えられるため、追加のリスク最小化活動として、本剤使用時の注意点等について医療従事者に対し情報提供を行うことにより、安全性の確保を図る。

## 重要な不足情報

該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下の本剤の有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施し、有効性に関する情報を収集する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常</b> の医薬品安全性監視活動	
通常	
通常	
通常	
<b>追加</b> の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進並びに投与部位近傍の組織の過剰増生</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：市販直後調査終了時から4年間 目標症例数：安全性解析対象症例として600例（症例登録目標症例数：1,000例） 実施方法：EDCシステムによる中央登録方式 観察期間は本剤投与時から本剤投与36週間までとし、その後可能な限り52～72週間後まで経過観察を行う。 重点調査事項：口腔内における異常所見の発現</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本剤の第Ⅲ相・検証的試験においては、本剤との関連性が否定できない全身的な副作用は認められず、発現した副作用はすべて臨床検査値の異常変動であった。このうち、最も少ない発現件数は1件であり、その発現率は0.5%であった。発現率0.5%の副作用を95%の確率で少なくとも1件検出可能な調査症例数を統計学的に検討したところ、必要な安全性解析症例数は600例と算出された。脱落例等を考慮し、本調査での登録症例数を1,000例とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 安全性定期報告時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、電子化された添付文書の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「使用成績調査」を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子化された添付文書による情報提供。	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
医療従事者向け資材の提供	
<b>【安全性検討事項】</b> 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	<b>【目的】</b> 医療従事者に対して、投与部位における悪性腫瘍の増殖及び転移促進の可能性及び投与部位近傍の組織（歯槽粘膜及び頬粘膜等）の過剰増生により硬結、肥厚、腫瘤等が生じる可能性について情報提供を行うことにより、適正使用の理解を促し安全性の確保を図る。
<b>【具体的な方法】</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・新規納入時等に、適宜歯科医師等に対し当該資材を提供することにより適正使用を図る。</li><li>・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。</li></ul>	<b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 承認から2年間は半年に1回、その後は1年毎の安全性定期報告時に資材配付状況及び安全性検討事項について確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
評価、報告の予定時期：安全性定期報告書提出時	

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	終了	2017 年 7 月 報告済み
使用成績調査	目標症例数：600 例	・安全性定期報 告時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	目標症例数：600 例	・安全性定期報 告時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子化された添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の提供	安全性定期報告書提出時	実施中