

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

世界初 「歯周組織再生医薬品」

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)

【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]

リグロスの特性

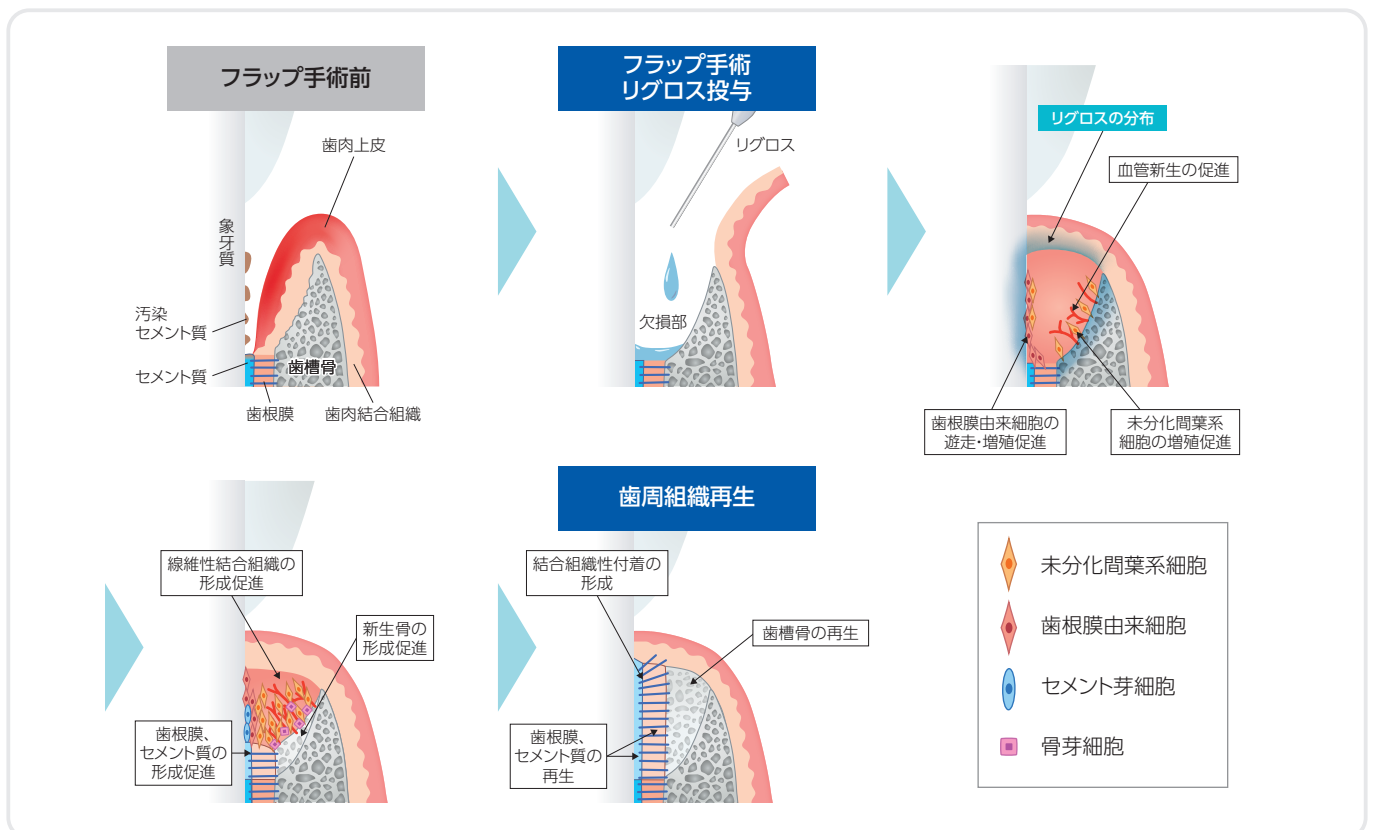
- 1 世界初の歯周組織再生医薬品です。
- 2 遺伝子組換えヒトbFGF^{*} (塩基性線維芽細胞増殖因子) 製剤です。
- 3 エナメルマトリックスデリバティブ (EMD) 対照比較試験の主要評価項目である新生歯槽骨の増加量において、EMDに対するリグロスの優越性が認められました。(2~3ページ参照)
- 4 歯槽骨、セメント質及び歯根膜の再生を促進し、結合組織性付着を形成させます。(in vitro^{*}, in vivo^{**})
(*承認時評価資料(薬理試験)、**4ページ参照)
- 5 本剤は用時溶解型のキット製剤で、適度な粘稠性を有する外用液剤です。
- 6 副作用
本剤が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ました。その内訳は、適用部位における歯肉白色化、歯肉紅斑、歯肉腫脹及び頭痛が各1例(0.2%)でした。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%)等でした。
(承認時)

※bFGF: basic fibroblast growth factor

リグロスの歯周組織再生機序

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。



第Ⅲ相試験(エナメルマトリックスデリバティブ(EMD)対照比較試験、非劣性試験)

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。

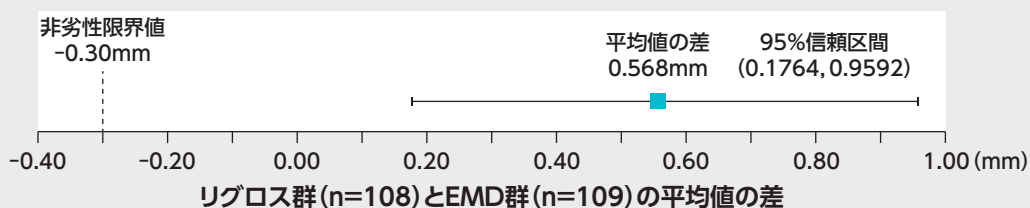
対象 フラップ手術を施行する辺縁性歯周炎患者267例(試験治療完了被験者数)
方法 フラップ手術時にスケーリング及びルートプレーニングを行った後、対象となる歯周組織欠損部にリグロス又はEMDを適量塗布した。

*0.3%トラフェルミン(bFGF)含有製剤 **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

手術36週後の新生歯槽骨の増加量(主要評価項目)

新生歯槽骨の増加量において、リグロスのEMDに対する非劣性が検証されました。

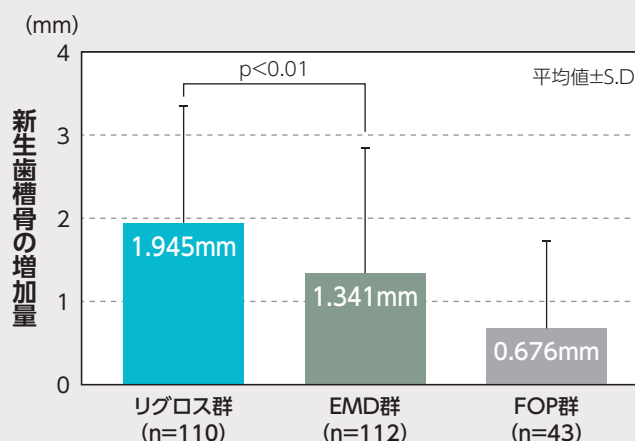
手術36週後の新生歯槽骨の増加量について、リグロス群とEMD群との平均値の差(リグロス群-EMD群)は0.568mm(95%信頼区間:0.1764, 0.9592)であり、95%信頼区間の下限値が非劣性限界値として設定した-0.30mm(非劣性マージン:0.30mm)を上回ったことから、EMDに対するリグロスの非劣性が検証されました。



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)
群間差の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。

新生歯槽骨の増加量において、リグロスはEMDに対する優越性が示されました。

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、リグロス群ではEMD群に比べて新生歯槽骨が有意に増加しました(p<0.01, Studentのt検定)。

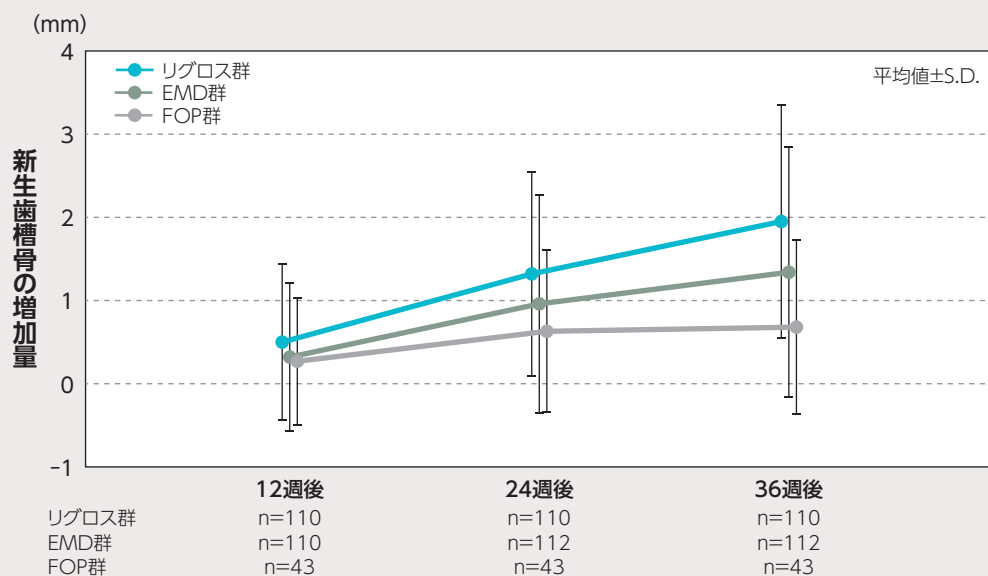


解析対象集団: FAS(Full Analysis Set, 最大の解析対象集団, LOCF(Last Observation Carried Forward, 直前値補完法))
群間差: 0.605mm(95%信頼区間: 0.2173, 0.9917) (p<0.01, Studentのt検定)
本結果は参照群と当該薬との比較を示したものではない。

■ 新生歯槽骨の増加量の経時変化(副次評価項目)

リグロスは新生歯槽骨を経時的に増加しました。

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)。



■ 安全性

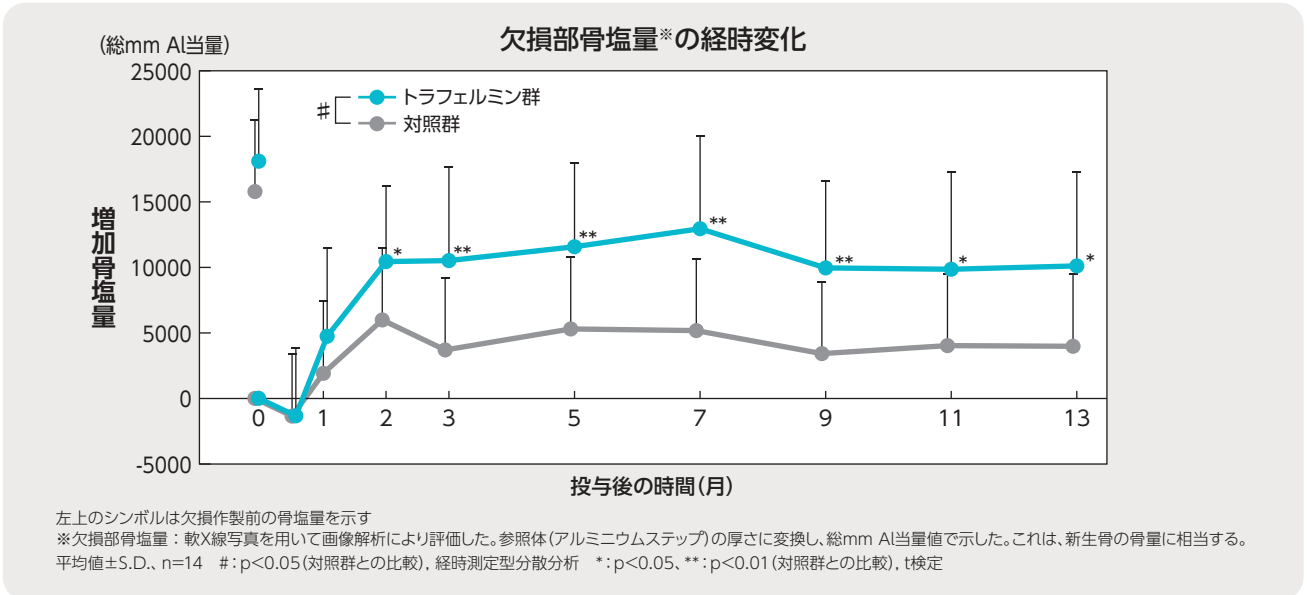
有害事象はリグロス群111例中72例(64.9%)、EMD群113例中84例(74.3%)、及びFOP群43例中30例(69.8%)に認められました。主な有害事象は尿中アルブミン陽性がリグロス群で20例(18.0%)、EMD群で22例(19.5%)、FOP群で11例(25.6%)でした。

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。

歯周組織再生作用(イヌ)

■ 新生骨に対する増加作用

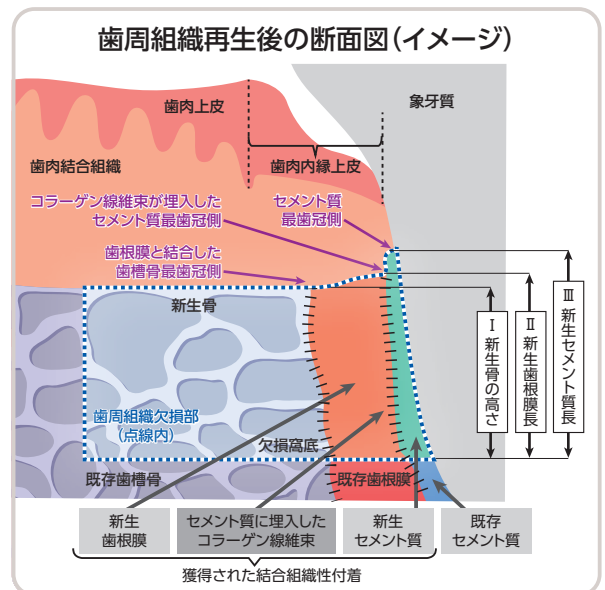
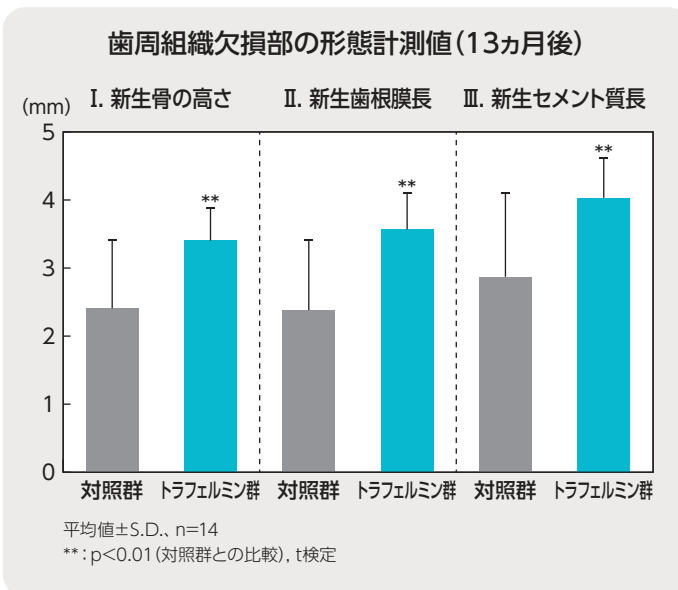
トラフェルミンは、歯槽骨欠損部の骨塩量(骨量に相当)を増加させました。



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。

■ 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。

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180 μ g/HPC* 60 μ L)又は対照(HPC 60 μ L)を欠損部に単回投与した。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。また、組織標本を作製し、観察及び形態計測を行った(上図)。

*ヒドロキシプロピルセルロース

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

