

貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

歯周組織再生剤

トラフェルミン(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品^{注)}

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 REGROTH[®] Dental Kit

	600 μ g	1200 μ g
承認番号	22800AMX00684	22800AMX00685
販売開始	2016年12月	

注)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]

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、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に本剤を単回塗布(600 μ g/200 μ L又は1800 μ g/600 μ L)し、血清中濃度を測定したところ内在性bFGFの濃度範囲を超えなかった¹⁾。

16.8 その他

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者を対象に本剤を単回塗布(600 μ g/200 μ L又は1800 μ g/600 μ L)した時、本剤に対する特異的抗体産生は認められなかった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(プラセボ対照比較試験)

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者323例を対象に、本剤(215例)又はプラセボ(108例)を0.2mL単回塗布した。投与36週後の新生歯槽骨の増加率は表1のとおりであった。

副作用発現頻度は本剤群で14.4%(31/215例)に認められ、その主なものは尿中アルブミン陽性7.0%(15/215例)、尿中NAG上昇6.5%(14/215例)、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇6.0%(13/215例)等であった^{2,3)}。

表1 投与36週後の新生歯槽骨の増加率の平均値

本剤群 (208例)	プラセボ群 (100例)	群間差 [95%信頼区間]	P値 ^{注)}
37.1 \pm 32.0%	21.6 \pm 26.3%	15.6[8.3, 22.8]%	P<0.001

注)t検定

平均値 \pm 標準偏差

17.1.2 国内第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)

歯肉剥離搔爬手術を施行する辺縁性歯周炎患者231例を対象に、本剤(115例)又はEMD(116例)を歯槽骨欠損部を満たす量を単回塗布した。投与36週後の新生歯槽骨の増加量は表2のとおりであり、本剤群とEMD群の群間差の95%信頼区間の下限値は事前に設定された非劣性限界値-0.3mmより大きかったことから、EMDに対する本剤の非劣性が認められた。なお、参照群である歯肉剥離搔爬手術単独群における投与36週後の新生歯槽骨の増加量(平均値 \pm 標準偏差)は0.68 \pm 1.05mmであった。副作用は認められなかった。また、本試験における塗布量別の歯数は表3のとおりであった^{2,4)}。[7. 参照]

表2 投与36週後の新生歯槽骨の増加量の平均値

本剤群 (108例)	EDM群 (109例)	群間差 [95%信頼区間] ^{注)}
1.93 \pm 1.39mm	1.36 \pm 1.53mm	0.57[0.18, 0.96]mm

注)非劣性限界値は-0.3mmと設定された

平均値 \pm 標準偏差

表3 塗布量別の歯数分布

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

歯周組織の未分化間葉系細胞、歯根膜細胞、血管内皮細胞等に対して、細胞増殖及び細胞遊走の促進作用等を示す。これらの作用により血管新生を伴って増殖した未分化間葉系細胞及び歯根膜細胞は骨芽細胞等へ分化し、歯槽骨及び結合組織性付着を再構築することで、歯周組織が再生される⁵⁾。

18.2 歯周組織再生促進作用

イヌの歯周組織欠損部への投与で、新生骨の形成を促進させるとともにセメント質及び歯根膜の形成を促進させ、結合組織性付着の形成量を増加させることを確認している⁵⁾。

19. 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(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たん白質(N末端：Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下)

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

22. 包装

〈リグロス歯科用液キット600 μ g〉

(凍結乾燥品・添付溶解液)×1

〈リグロス歯科用液キット1200 μ g〉

(凍結乾燥品・添付溶解液)×1

23. 主要文献

- 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相臨床薬理試験(1D-04)(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- Kitamura M, et al. : J Bone Miner Res. 2016 ; 31(4) : 806-814
- 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-03)(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料：辺縁性歯周炎患者における第Ⅲ相検証的試験(1D-05)(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 社内資料：薬理試験(2016年9月28日承認、CTD2.6.2)

24. 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
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

