

総合製品情報概要

遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤 薬価基準収載**タイロゲン[®] 筋注用0.9mg**

ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）筋注用凍結乾燥製剤

生物由来製品／処方箋医薬品 注）注）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. 本剤の成分又は甲状腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

CONTENTS

■開発の経緯	1	■薬効薬理	26
■特徴	2	●作用機序	26
■製品情報（ドラッグインフォメーション）	4	●非臨床薬理試験	26
●禁忌	4	甲状腺膜を用いたcAMP産生作用（ウシ、 <i>in vitro</i> ）	26
●組成・性状	5	腹腔内投与による甲状腺刺激作用（マウス）	26
●有効成分に関する理化学的知見	6	筋肉内投与による甲状腺刺激作用（カニクイザル）	27
●効能・効果及び		頸部への放射性ヨウ素摂取促進作用（アカゲザル）	27
効能・効果に関連する使用上の注意	7	■安全性薬理試験及び毒性試験	28
●用法・用量及び		●安全性薬理試験（ラット、サル）	28
用法・用量に関連する使用上の注意	7	●毒性試験（ラット、サル）	29
●使用上の注意	8	単回投与毒性試験	29
■臨床成績	11	反復投与毒性試験	29
●主な国内臨床試験及び海外臨床試験	11	遺伝毒性試験	29
●診断補助に関する臨床成績	12	局所刺激性試験	29
1. 国内第Ⅲ相臨床試験	12	■製剤学的事項	30
2. 海外第Ⅲ相臨床試験	15	●製剤の安定性	30
●アブレーション補助に関する臨床成績	18	安定性試験結果	30
3. 海外第Ⅲ相臨床試験1	18	溶解後の安定性	30
4. 海外第Ⅲ相臨床試験2	20	■取扱い上の注意	31
●副作用	22	■包装	31
副作用（臨床検査値の異常を含む）	22	■関連情報	31
■薬物動態	24	■主要文献	32
●血漿中濃度（ヒト）	24	■製造販売業者の氏名又は名称及び住所	
●分布	25	（資料請求先を含む）	33
●代謝	25		
●排泄	25		

開発の経緯

タイロゲン®筋注用0.9mg (以下タイロゲン)は遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン (INN: Thyrotropin alfa、JAN: ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)、以下 rhTSH) であり、ヒト下垂体細胞の mRNA に由来するヒト甲状腺刺激ホルモン (TSH) -cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖たん白質です。

TSH は甲状腺上皮細胞膜の TSH 受容体と結合し、甲状腺ホルモン (T_3 、 T_4) を細胞外に放出させます。この時に血清サイログロブリン (Tg) 自体も血中に放出されます。また、血中から甲状腺へのヨウ素の取込み、Tg の合成及び甲状腺ホルモンの合成等も促進することが知られています¹⁾。

このような TSH の生理作用を応用し、1950 年代後半から外因性 TSH であるウシ下垂体由来 TSH (bTSH) が、甲状腺機能又は甲状腺癌の診断補助を適応として、欧米及び本邦で臨床適用されましたが²⁾、ヒト下垂体 TSH (phTSH) との交叉反応性を有する抗体の産生³⁾及び全身アレルギー反応⁴⁾等の副作用が見られたため使用が中止されました。また、欧米では、ヒト下垂体から抽出・精製された phTSH が使用されていましたが⁵⁾、クロイツフェルト・ヤコブ病感染の危険性から使用が中止されています。このような安全性の問題を解決するため、遺伝子組換えヒト型 TSH が注目されるに至りました。

phTSH の一次構造は、1977 年に明らかにされており^{6), 7)}、phTSH 遺伝子については、1979 年に α 鎖の塩基配列⁸⁾が、また、1985 年、1988 年に β 鎖の塩基配列^{9), 10)}が明らかにされました。1987 年には、 α 鎖と β 鎖の両 cDNA を組込んだベクターをチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 株に導入することにより rhTSH の生成に成功しました。

その後、米国 Genzyme Corporation において、CHO 株を用いた rhTSH の大量生産工程が確立され、1991 年及び 1993 年に、rhTSH のアミノ酸配列及び生理活性等が phTSH と同一であることが明らかにされました。

Genzyme Corporation は、1992 年 2 月に米国で、タイロゲンの希少疾病用医薬品の指定を取得しました。非臨床試験は米国 Genzyme Corporation で、また、臨床試験は米国及び欧州で実施され、1997 年 12 月に米国 FDA に販売許可申請が提出されました。米国では 1998 年 11 月に「16 歳以上の分化型甲状腺癌患者の経過観察における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン (Tg) 試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助」を適応とする承認が得られ、1999 年 1 月から販売されています。

また、EU では、「ホルモン抑制療法 (THST) を行っている低リスク甲状腺摘出患者に対する 100mCi (3.7GBq) の放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた残存甲状腺組織のアブレーションのための治療前刺激」(アブレーション補助) の適応も 2005 年 2 月に承認されています。米国においても、2007 年 12 月に「アブレーション補助」の適応が承認されています。その他、ブラジル、イスラエル、メキシコなど 72 の国と地域で診断補助、アブレーション補助の一方もしくは両方の適応で承認されています。(2014 年 12 月時点)

国内では 1995 年に佐藤製薬株式会社が、米国 Genzyme Corporation から本邦における販売権を取得し、1996 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、2009 年 1 月より販売を開始しました。また、2009 年に日本核医学会及び日本医学放射線学会から、本剤のアブレーション補助の効能追加の要望が厚生労働省へ提出され、2011 年 6 月の「第 8 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、「既存の情報を用いて申請し早期に臨床現場に供することが適切である」と評価されました。2012 年 5 月に「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助」の効能追加の承認を受けました。その後、2013 年 4 月に製造販売承認が佐藤製薬株式会社からジェンザイム・ジャパン株式会社に、2016 年 7 月にジェンザイム・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社に承継されました。

特 徴

1. タイロゲンは国内初の遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤です。

タイロゲンは遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン（一般名：ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え））であり、「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィ¹¹⁾と血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」、及び「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助」の際に用いる製剤です。

2. タイロゲンをを用いた診断法は従来の診断法と同程度の検出率でした。

国内臨床試験で、合計10例の分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）により甲状腺を全摘し、その後の残存甲状腺組織、又は転移癌の有無を診断する予定の患者を対象とした放射性ヨウ素シンチグラムの評価において、本剤投与群と甲状腺ホルモン投与中止群を比較すると、「同等」以上が70%でした。

（12～14頁参照）

3. タイロゲンをを用いたアブレーションは従来の方法と同等の奏効率でした。

海外臨床試験で、合計60例の甲状腺全摘又は準全摘術を施行された低危険度の分化型甲状腺癌患者の残存甲状腺組織のアブレーションに、本剤を用いた群と甲状腺ホルモン中止法を用いた群と比較し評価しました。アブレーション後の「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし又は取込みが0.1%未満」を奏効基準とした奏効率は、解析対象症例において両群とも100%を示しました。また、「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし」を奏効基準とした場合、解析対象症例60例において本剤投与群の75%（24/32例）、甲状腺ホルモン中止群の86%（24/28例）の患者がアブレーションは奏効したと評価されました。

（18～19頁参照）

4. 甲状腺ホルモン補充療法を中止せずに診断、及びアブレーションが可能です。

本剤を使用することにより、患者は甲状腺機能低下症に陥ることなく診断、及びアブレーションを受けることができます。

参考：

甲状腺全摘患者は、甲状腺ホルモンが産生・分泌されないことに起因する甲状腺機能低下症の発現を抑えるために、通常は甲状腺ホルモン剤（チロキシン＜ T_4 ＞又はトリヨードサイロニン＜ T_3 ＞）を服用しており、内因性TSHの分泌が抑制されています。

甲状腺全摘後の患者の残存甲状腺組織又は転移癌の有無の診断、及びアブレーションを行うために、現在は、甲状腺ホルモン剤の投与を2週間以上中断し、内因性TSHの分泌を促進して放射性ヨウ素の取込みを促進する必要があります。そのため、甲状腺機能低下症状が発現し、患者にとって大きな苦痛となっています。

5. 短期間での診断やアブレーションが可能です。

従来は、甲状腺ホルモン剤の投与を2週間以上中断する必要がありましたが、その必要がなくなるため短期間で診断やアブレーションが可能となりました。

特 徴

6. 副作用

○診断補助

国内臨床試験での承認時までの調査における10例中7例 (70.0%)に副作用 (臨床検査値の異常を含む)が認められました。副作用としては、白血球減少3件3例 (30%)、眼瞼浮腫1件1例 (10%)、悪心1件1例 (10%)、嘔吐1件1例 (10%)、食欲減退1件1例 (10%)、呼吸困難1件1例 (10%)、白血球増加1件1例 (10%)、尿中ブドウ糖陽性1件1例 (10%)、血中乳酸脱水素酵素増加1件1例 (10%)が認められました。

(22頁参照)

海外臨床試験4試験において419例中96例 (22.9%)に副作用が認められました。主な症状として、悪心50件46例 (11.0%)、頭痛39件28例 (6.7%)、無力症14件13例 (3.1%)、めまい10件9例 (2.1%)等が認められました。

○アブレーション補助

海外臨床試験2試験において62例中18例 (29.0%)に副作用が認められました。主な症状として、悪心9件7例 (11.3%)、疲労6件5例 (8.1%)、味覚消失4件3例 (4.8%)、骨痛3件3例 (4.8%)等が認められました。

(23頁参照)

製品情報（ドラッグインフォメーション）

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

禁 忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は甲状腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

組成・性状

1. 組成

1バイアルを日局注射用水1.2mLで溶解した時の1.0mL中

成 分		1バイアル中の含量
有効成分	ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) ^{注1)}	0.9mg
添加物	D-マンニトール	29mg
	塩化ナトリウム	1.9mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	1.1mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	3.0mg

注1) チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。
 本剤は製造工程でドナーウシ血清を使用している。
 また、セルバンク調製時にドナーウシ血清、ドナー仔ウシ血清及びウシ胎児血清を使用している。

2. 性状

本剤は白色～類白色の凍結乾燥粉末又は塊である。本剤1バイアルをとり、日局注射用水1.2mLを加えて溶かすとき、無色澄明な液で異物を認めない。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

有効成分に 関する 理化学的知見

一般名：(和 名)ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)(JAN)
(洋 名)Thyrotropin human alfa(genetical recombination)(JAN)
Thyrotropin alfa(INN)
分子式：ポリペプチド部分の分子式： $C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$
分子量：約40,000(SDS-PAGEにより測定)
アミノ酸部分計算値 23,708
糖鎖部分計算値 16,300
本 質：ヒト下垂体細胞に由来するヒトTSH-cDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される210個のアミノ酸残基 ($C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$ ；分子量：23,708)からなる糖たん白質 (分子量：約40,000)

構造式又は示性式（アミノ酸配列）：

α サブユニット

1					5					10					15					20
Ala	Pro	Asp	Val	Gln	Asp	Cys	Pro	Glu	Cys	Thr	Leu	Gln	Glu	Asn	Pro	Phe	Phe	Ser	Gln	
21					25					30					35					40
Pro	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Gln	Cys	Met	Gly	Cys	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	Thr	Pro	
41					45					50					55					60
Leu	Arg	Ser	Lys	Lys	Thr	Met	Leu	Val	Gln	Lys	Asn	Val	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Cys	Cys	
61					65					70					75					80
Val	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Met	Gly	Gly	Phe	Lys	Val	Glu	Asn	His	Thr	
81					85					90					92					
Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His	Lys	Ser									

N末端から52、78番目のアスパラギン（Asn）残基（太字）にはN結合型糖鎖が付加している。
推定されるジスルフィド結合の位置を導線で示した。

β サブユニット

1	5				10				15				20						
Phe	Cys	Ile	Pro	Thr	Glu	Tyr	Thr	Met	His	Ile	Glu	Arg	Arg	Glu	Cys	Ala	Tyr	Cys	Leu
21	25				30				35				40						
Thr	Ile	Asn	Thr	Thr	Ile	Cys	Ala	Gly	Tyr	Cys	Met	Thr	Arg	Asp	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu
41	45				50				55				60						
Phe	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Val	Cys	Thr	Tyr	Arg	Asp	Phe	Ile	Tyr	Arg
61	65				70				75				80						
Thr	Val	Glu	Ile	Pro	Gly	Cys	Pro	Leu	His	Val	Ala	Pro	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Pro	Val	Ala
81	85				90				95				100						
Leu	Ser	Cys	Lys	Cys	Gly	Lys	Cys	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ser	Asp	Cys	Ile	His	Glu	Ala	Ile
101	105				110				115				118						
Lys	Thr	Asn	Tyr	Cys	Thr	Lys	Pro	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Val	Gly	Phe	Ser	Val		

N末端から23番目のアスパラギン（Asn）残基（太字）にはN結合型糖鎖が付加している。
推定されたジスルフィド結合の位置を導線で示した。

効能・効果及び
効能・効果に
関連する
使用上の注意

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン (Tg) 試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者以外の患者には有効性及び安全性は確立していないのでそれらの患者には投与しないこと。

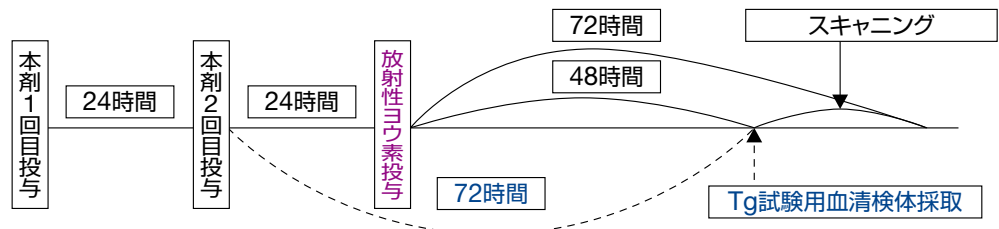
用法・用量及び
用法・用量に
関連する
使用上の注意

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL(ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)として0.9mg)を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与24時間後とする。スキャンは、放射性ヨウ素投与48時間～72時間後に行う。ただし術後アブレーションの際のスキャンは、放射線量の減衰を考慮して適切な時期に行うこと。Tg試験を実施する時の血清検体の採取は、本剤最終投与72時間後とする。

●診断補助



●術後アブレーション補助



※術後アブレーションの際のスキャンを行う場合は、放射線量の減衰を考慮して適切な時期に行うこと。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 転移癌のある甲状腺癌患者

〔腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性がある。（局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、本剤の投与に先立ち、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することを推奨する。）〕

(2) 心疾患を有する又は既往歴のある患者、多量の残存甲状腺組織がある患者

〔血清中の甲状腺ホルモン濃度が上昇することがある。また、ごく稀に甲状腺機能亢進症や心房細動を発現するとの報告がある。〕

(3) ウシ甲状腺刺激ホルモンの投与を受けたことのある患者

〔過敏症状発現の可能性を上昇させるおそれがある。〕

(4) 腎機能障害患者

〔放射性ヨウ素の服用量は、核医学医師によって注意深く使用すること。透析を必要とする末期腎不全患者では、本剤の排泄が遅くなり、高い血中濃度の延長をもたらす。〕

(5) 肝機能が低下している患者

〔投与経験が少なく安全性が確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、甲状腺癌患者の管理に精通した医師の監督下に使用すること。

(2) 本剤投与後のTg濃度は、一般に、甲状腺ホルモン投与中止後のTg濃度よりも低く、両処置間でのTg濃度は必ずしも相関しない。

(3) 本剤はたん白質製剤であるため、重篤な過敏症状が発現する可能性は否定できないので、観察を十分に行い、過敏症状等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 本剤の投与後に、残存甲状腺組織または転移癌の増大が起きることがあり、これにより、腫瘍部位によっては、急性症状を示すことがある。例えば、中枢神経系転移癌患者で、片麻痺、不全片麻痺又は視力喪失が生じた。本剤投与後に、転移部位での喉頭浮腫痛や気管切開を要する呼吸困難も認められている。局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することを推奨する。

3. 副作用

○診断補助

国内臨床試験での承認時までの調査における10例中7例（70.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用としては、白血球減少3件3例（30%）、眼瞼浮腫1件1例（10%）、悪心1件1例（10%）、嘔吐1件1例（10%）、食欲減退1件1例（10%）、呼吸困難1件1例（10%）、白血球増加1件1例（10%）、尿中ブドウ糖陽性1件1例（10%）、血中乳酸脱水素酵素増加1件1例（10%）が認められた。

海外臨床試験4試験において419例中96例（22.9%）に副作用が認められた。主な症状として、悪心50件46例（11.0%）、頭痛39件28例（6.7%）、無力症14件13例（3.1%）、めまい10件9例（2.1%）等が認められた。

○アブレーション補助

海外臨床試験2試験において62例中18例（29.0%）に副作用が認められた。主な症状として、悪心9件7例（11.3%）、疲労6件5例（8.1%）、味覚消失4件3例（4.8%）、骨痛3件3例（4.8%）等が認められた。

使用上の注意

その他の副作用

	10%以上 ¹⁾	1～10% ¹⁾	1%未満 ¹⁾	頻度不明 ²⁾
消化器	悪心	嘔吐	食欲不振、消化不良、腹痛、下痢、口渇	腹部不快感
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、異常感覚	錯感覚、情動不安定	
血液			白血球減少	
血管系			血管拡張	
循環器			高血圧	
筋・骨格系			骨痛、頸痛	
呼吸器			呼吸困難	発声障害
泌尿器				頻尿
皮膚			発疹 ³⁾ 、蕁麻疹、脱毛症、発汗、紅斑性丘疹	
眼			眼球炎	
その他		無力症、疲労、悪寒	インフルエンザ様症状 ⁴⁾ 、味覚消失、疼痛、発熱、投与部位反応、味覚異常、浮腫、高コレステロール血症	倦怠感、異常感、胸部不快感

注：1) 発現頻度は国内及び海外臨床試験の結果を合算し算出した。

2) 国内の自発報告等で報告されたものを頻度不明とした。

3) 本剤投与時の過敏症については、臨床試験、市販後調査、進行性疾患の患者に対する一般臨床試験において、蕁麻疹、発疹、そう痒症、潮紅、呼吸器徴候および症状が報告されている。

4) 本剤の投与は、発熱（38℃以上）、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛、疲労、無力症、倦怠感、頭痛（限局性ではない）を伴う一過性（48時間以内）のインフルエンザ様症状（FLSとも呼ばれる）の原因となることがある。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

動物での生殖試験は実施されておらず、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、本剤がヒトの母乳中へ移行するかは不明である。妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。

6. 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。

7. 過量投与

海外における臨床試験3例および一般試験1例が、推奨されたものより高用量の本剤が投与された。臨床試験の2例は2.7mgの筋肉内投与後に悪心が発現し、うち1例は、脱力、浮動性めまい及び頭痛を併発した。残りの1例は3.6mgの筋肉内投与後に悪心、嘔吐及びぼてりが発現した。また、一般試験では、甲状腺摘出術が施されていない77歳の患者が、6日間で本剤0.9mgの4回投与を受け、2日後に心房細動、心代償不全及び致命的な心筋梗塞を発現した。

さらに、海外における臨床試験で1例が、本剤0.3mgを単回静脈内投与され、15分後に重度の悪心、嘔吐、発汗、低血圧及び頻脈が発現した。

過量投与及び静脈内投与された患者に対する治療法として、体液バランスの調整及び制吐薬の投与が考えられる。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

使用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法：バイアルに日本薬局方注射用水1.2mLを加え溶解する。異物や変色が見られたバイアルは使用しないこと。また、溶解後は速やかに使用すること。
- (3) 各バイアルは1回限りの使用とすること。

9. その他の注意

- (1) 本剤誘発 Tg 試験を放射性ヨウ素シンチグラフィと併用しても、甲状腺癌を検出できない、あるいは疾患の程度を過小評価する危険性があることに注意が必要である。必要に応じて、甲状腺ホルモン投与中止後に放射性ヨウ素シンチグラフィを併用して Tg 試験を実施することを考慮すること。
- (2) 抗 Tg 抗体は Tg 測定に干渉し、Tg 濃度の正しい測定を困難にする。従って、抗 Tg 抗体陽性症例においては、本剤投与後の放射性ヨウ素スキャン像が陰性もしくは低レベル期であっても、例えば、甲状腺癌の局在及び程度を確認するための甲状腺ホルモン投与中止後スキャンを追加実施する等を考慮すること。

「禁忌を含む使用上の注意」等は4～10頁をご参照ください。

主な 国内臨床試験 及び 海外臨床試験

診断補助に関する国内臨床試験及び海外臨床試験、アブレーション補助に関する海外臨床試験の第Ⅲ相試験のデータを紹介します。国内未承認用量の症例が含まれておりますが、承認時の評価資料であるため情報を記載させていただきます。

臨床試験	試験デザイン	試験期間	対象症例	投与方法	主な有効性評価項目
1. 国内第Ⅲ相試験 ¹²⁾	診断補助に関する多施設共同の非盲検比較試験	2002/9 - 2003/6	20歳以上70歳以下の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)で甲状腺全摘術を施行した患者10例	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)として0.9mgを臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与	全身シンチグラムの分類の優劣比較、診断時有用性の評価、QOLの評価、安全性に関する評価
2. 海外第Ⅲ相試験 ¹³⁾	診断補助に関する多施設共同の無作為化非盲検比較試験	1995/11 - 1997/4	18歳以上の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、ヒュルトレ細胞癌)患者で甲状腺全摘、準全摘術を施行した患者ITT解析対象集団229例	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)として0.9mgを臀部筋肉内に24時間間隔で2回あるいは72時間間隔で3回投与	全身シンチグラムの分類の優劣比較、 ¹³¹ I摂取率の評価、血清中Tg濃度の推移、甲状腺機能低下症状の発現状況の評価、QOLの評価、安全性に関する評価
3. 海外第Ⅲ相試験 ¹⁴⁾	アブレーションに関する多施設共同、無作為化非盲検比較臨床試験	2001/12 - 2003/9	18歳以上の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)により甲状腺全摘又は準全摘術を施行した患者のうち、術後の残存甲状腺のアブレーションを実施する予定の患者ITT: 63例	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)として0.9mgを臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与	シンチグラムによる評価、血清Tg値による評価、安全性に関する評価
4. 海外第Ⅲ相試験 ¹⁵⁾	アブレーションに関する多施設共同、無作為化非盲検比較臨床試験のフォローアップ(追跡調査)を目的としたオープン試験	2006/5 - 2006/7	アブレーション補助の臨床試験参加患者(63例)のうち追跡調査可能な48例	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)として0.9mgを臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与	全身シンチグラム及び頸部シンチグラムによる評価、血清Tg値による評価、安全性に関する評価

【用法・用量】

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL(ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)として0.9mg)を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

診断補助に 関する 臨床成績

1. 国内第Ⅲ相臨床試験¹²⁾

試験方法

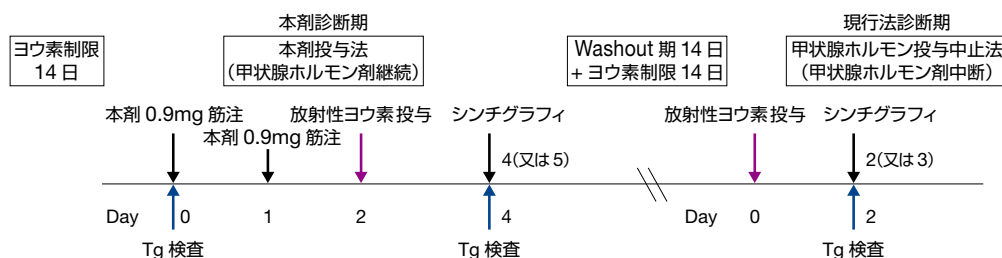
試験デザイン: 本剤投与法 (本剤投与後の診断、本剤診断期)と甲状腺ホルモン投与中止法 (甲状腺ホルモン剤投与中断後の診断、現行法診断期)の自己対照法による多施設共同、非盲検比較試験とし、本剤の有効性及び安全性を検討した。

対 象: 20歳以上70歳以下の分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌)で甲状腺全摘術を施行した患者10例。性別は男性5例、女性5例で、分化型甲状腺癌の組織学分類は、乳頭癌5例、濾胞癌5例であった。

投 与 方 法: 本剤1バイアルに注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1.0mL〔ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)として0.9mg〕を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与した。

試 験 期 間: 本剤投与前のヨウ素摂取制限期間として2週間、本剤診断期として5日間、Washout 期として2週間、現行法の甲状腺ホルモン剤中断・ヨウ素摂取制限期間として2週間、現行法診断期3日間とした。

スクリーニング期間中に必要な診断及び検査を行い、タイロゲンの投与開始前1週間以内に、すべての被験者の内因性TSHが正常範囲 (0.500~5.00 μ IU/mL)の上限値以下に抑制されていることを確認した。また、欧米で実施された第Ⅲ相試験の臨床成績から、¹³¹I投与量は3mCiとし、全身シンチグラフィを実施する際には最小カウントを規定し、カウントにより走査時間を規定して行った。



有効性評価項目: <主要評価項目> 全身シンチグラムの分類の優劣比較

<副次評価項目> 診断的有用性の評価、被験者QOLの評価

安全性評価項目: 有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン

(小西淳二ほか:核医学., 47(4), 479-496, 2010(承認時評価資料))

【用法・用量】

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL(ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)として0.9mg)を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

診断補助に 関する 臨床成績

全身シンチグラムによる評価（主要評価項目）

盲検下で各被験者の本剤投与法、甲状腺ホルモン投与中止法における全身シンチグラムを評価してタイプ分類し、両診断法の優劣比較を行った。本試験の全10例において、「優れている」0.0%(0/10例)、「同等」70.0%(7/10例)、「劣っている」30.0%(3/10例)で、「同等以上」の割合は70.0%(7/10例)であり、本剤の有効性は海外臨床試験と同程度であることが示され、甲状腺ホルモン投与中止法の全身シンチグラム評価と同程度の診断性能を有することが確認された。

●甲状腺ホルモン投与中止法と比較した本剤投与法の全身シンチグラム評価

項 目		例数10	(%)
一致、不一致の 分類	一致	7	(70.0)
	不一致	3	(30.0)
評価の分類	優れている（本剤投与＞甲状腺ホルモン投与中止法）	0	(0.0)
	同等（本剤投与＝甲状腺ホルモン投与中止法）	7	(70.0)
	劣っている（本剤投与＜甲状腺ホルモン投与中止法）	3	(30.0)
	「同等」以上（本剤投与≧甲状腺ホルモン投与中止法）	7	(70.0)

「一 致」:「同等」の例数

「不 一 致」:「優れている」と「劣っている」の合計例数

「優れている」:甲状腺ホルモン投与中止法より本剤投与法の方が全身シンチグラム評価においてより広い病巣の分布又は多くの病巣数を示した

「同 等」:甲状腺ホルモン投与中止法と本剤投与法の全身シンチグラム評価のタイプ分類が同一の病巣数及び分布を示した

「劣っている」:本剤投与法より甲状腺ホルモン投与中止法の方が全身シンチグラム評価においてより広い病巣の分布又は多くの病巣数を示した

診断的有用性（診断感度の評価）(副次的評価項目)

10例中7例の甲状腺床の¹³¹I摂取率が1%以上であったため、血清Tgに関する解析対象症例は3例であった。このTg試験において、本剤投与法、甲状腺ホルモン投与中止法ともにすべて陽性例と判定され、判定一致率は100%であった。また、本剤投与法の全身シンチグラムとTg試験の併用では、10例中9例の陽性が一致し、感度は90.0%であった。

甲状腺機能低下症状の評価（副次的評価項目）

甲状腺機能低下症状は、甲状腺ホルモン投与中止法では、16項目すべての検査で甲状腺機能低下症状の悪化傾向が認められた。一方、本剤投与前及び本剤診断期では7項目に悪化傾向が認められた。

診断補助に
関する
臨床成績

安全性

副作用（臨床検査値の異常を含む）は10例中7例（70.0%）に認められ、白血球減少3件3例（30%）、眼瞼浮腫1件1例（10%）、悪心1件1例（10%）、嘔吐1件1例（10%）、食欲減退1件1例（10%）、呼吸困難1件1例（10%）、白血球増加1件1例（10%）、尿中ブドウ糖陽性1件1例（10%）、血中乳酸脱水素酵素増加1件1例（10%）などであった。
本剤投与法で呼吸困難が1例発現したが、対症療法（酸素吸入、ステロイド投与など）の実施により発現日当日に回復した。その他の副作用は無処置にて回復した。重篤な有害事象及び死亡例はいずれも報告されなかった。

●国内臨床試験における副作用の症状・重症度別の頻度集計（重複集計）

副作用	本剤投与法			
	軽度	中等度	高度	計
眼障害	1	0	0	1
眼瞼浮腫	1	0	0	1
胃腸障害	0	2	0	2
悪心	0	1	0	1
嘔吐	0	1	0	1
臨床検査	5	0	0	5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	1
尿中ブドウ糖陽性	1	0	0	1
白血球減少	3	0	0	3
白血球増加	1	0	0	1
代謝及び栄養障害	0	1	0	1
食欲減退	0	1	0	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1	0	1
呼吸困難	0	1	0	1

同一症例に同一症状・所見が複数回発現した場合は重複集計せず、1例として集計 (例数)

診断補助に
関する
臨床成績

2. 海外第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

試験方法

試験デザイン: 本剤投与法 (本剤投与後の診断、本剤診断期) と甲状腺ホルモン投与中止法 (甲状腺ホルモン剤投与中断後の診断、現行法診断期) の自己対照法による多施設共同、非盲検無作為化比較試験とし、被験者を2群 (I群、II群) に分けて、本剤の有効性及び安全性を検討した。

対 象: 性別を問わず、18歳以上の分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌、ヒュルトレ細胞癌) 患者で甲状腺全摘、準全摘術を施行した患者ITT解析対象集団229例。

投 与 方 法: 本剤1バイアルに注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1.0mL [ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) として0.9mg] を臀部筋肉内に24時間間隔で2回あるいは72時間間隔で3回*投与した。

試 験 期 間: 本剤診断期

I 群: 本剤の0.9mgを24時間間隔で2回投与 (day 1、day 2)

II 群: 本剤の0.9mgを72時間間隔で3回投与 (day 1、day 4、day 7)*

本剤の最終投与24時間後に¹³¹I (4mCi) の投与 (I 群: day 3、II 群: day 8)

¹³¹I の投与48時間後に全身シンチグラフィの実施 (I 群: day 5、II 群: day 10)

Washout期

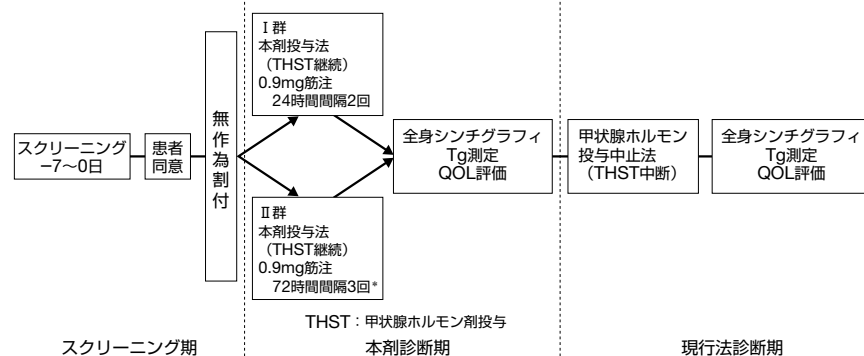
甲状腺ホルモン剤投与の中断を2週間以上

内因性TSHレベルが25mU/Lに到達したことを確認

現行法診断期

¹³¹I (4mCi) の投与 (I 群、II 群: day 1)

¹³¹I の投与48時間後に全身シンチグラフィ (I 群、II 群: day 3)



診断補助に
関する
臨床成績

全身シンチグラムによる評価

評価対象集団（Ⅰ群：113例、Ⅱ群：107例）において、本剤投与方法の方が「優れている」の割合はⅠ群で2.7%（3/113例）、Ⅱ群で4.7%（5/107例）、「同等」の割合はⅠ群で89.4%（101/113例）、Ⅱ群で87.9%（94/107例）であり、「同等以上」の割合はⅠ群で92.0%、Ⅱ群で92.5%となった。両群とも甲状腺ホルモン投与中止法と同程度の診断性能を有することが示された。

●各投与群における甲状腺ホルモン投与中止法と比較した本剤投与方法の全身シンチグラム評価（評価者盲検下）

項 目		投与群		Ⅰ 群		Ⅱ 群	
				例数	(%)	例数	(%)
例 数				113		107	
一致、不一致 の分類	一致			101	(89.4)	94	(87.9)
	不一致			12	(10.6)	13	(12.1)
評価の分類	優れている（本剤投与＞甲状腺ホルモン投与中止法）			3	(2.7)	5	(4.7)
	同等（本剤投与＝甲状腺ホルモン投与中止法）			101	(89.4)	94	(87.9)
	劣っている（本剤投与＜甲状腺ホルモン投与中止法）			9	(8.0)	8	(7.5)
	「同等」以上（本剤投与≧甲状腺ホルモン投与中止法）			104	(92.0)	99	(92.5)

「一 致」：「同等」の例数
「不 一 致」：「優れている」と「劣っている」の合計例数
「優れている」：甲状腺ホルモン投与中止法より本剤投与方法の方が全身シンチグラム評価においてより広い病巣の分布又は多くの病巣数を示した
「同 等」：甲状腺ホルモン投与中止法と本剤投与方法の全身シンチグラム評価のタイプ分類が同一の病巣数及び分布を示した
「劣っている」：本剤投与方法より甲状腺ホルモン投与中止法の方が全身シンチグラム評価においてより広い病巣の分布又は多くの病巣数を示した

¹³¹I 摂取率の評価

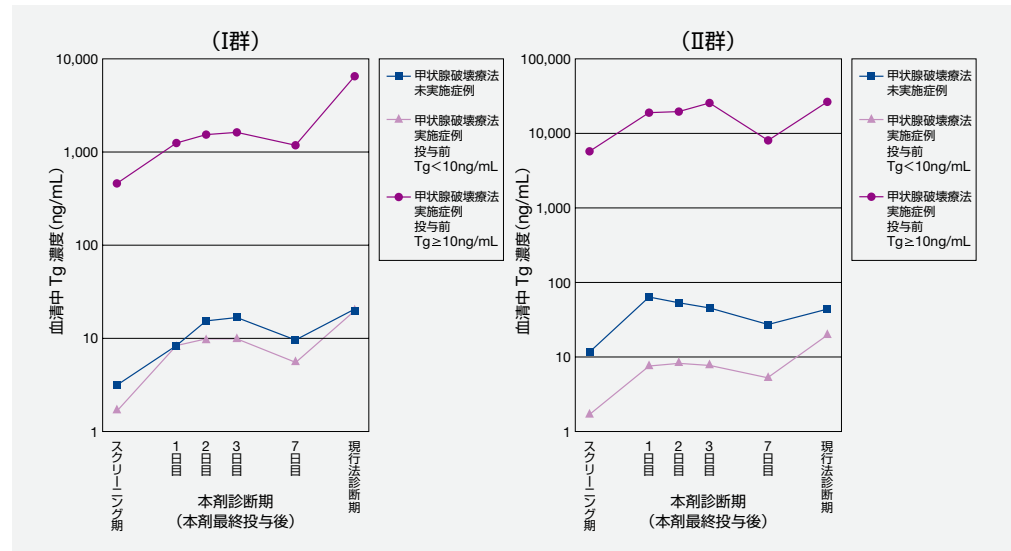
ITT（229例）のうち106例（Ⅰ群48例、Ⅱ群58例）で、本剤投与方法又は甲状腺ホルモン投与中止法のいずれかにおいて全身シンチグラムにより「甲状腺床への集積」が確認された。このうち84例は「甲状腺床への集積」のみ認められ、他の22例は「甲状腺床への集積」及び癌転移が認められた症例であった。¹³¹I 投与後48時間において、本剤投与方法及び甲状腺ホルモン投与中止法で「甲状腺床への集積」が確認された症例は、甲状腺プローブ法62例（Ⅰ群27例、Ⅱ群35例）、ROI法51例（Ⅰ群24例、Ⅱ群27例）であった。¹³¹I 摂取率を群別に評価すると、Ⅰ群ではいずれの測定方法においても本剤投与方法と甲状腺ホルモン投与中止法との間に有意な差は認められなかった。Ⅱ群では、甲状腺プローブ法において、¹³¹I 摂取率（平均値±標準偏差）は本剤投与方法が0.93±1.21%、甲状腺ホルモン投与中止法が1.14±1.55%であり、本剤投与方法に比べ、甲状腺ホルモン投与中止法の方が高値であった（p<0.05、Wilcoxon 符号付き順位検定）が、ROI法では差は認められなかった。

診断補助に 関する 臨床成績

本剤投与後のTgの測定は、本剤診断期（本剤投与法）ではI群、II群ともに本剤最終投与後1、2、3及び7日目と、現行法診断期（甲状腺ホルモン投与中止法）の1日目に行われた。

本剤投与後の血清中Tg濃度の推移は、症例によってバラツキはあるものの、I群では概ね最終投与後3日目まで上昇し、7日目には減少した。

●症例別・診断期別の血清中Tg濃度 (ng/mL) の推移



甲状腺機能低下症状の評価（参考情報）

甲状腺機能低下症状に関する14項目すべての検査において、甲状腺ホルモン投与中止法は本剤投与前のベースライン基準値より有意に悪化していた ($p < 0.01$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。これに対し、本剤投与法はベースライン基準値と大差なく、甲状腺ホルモン投与中止法に比べて甲状腺機能低下症状の発現頻度は抑制され、QOLが向上したと考えられた。

安全性

本剤診断期では79例 (34.5%) に有害事象が認められたが、現行法投与群で副作用の発現に違いは認められなかった。主な副作用は頭痛 (9.2%)、嘔気 (6.1%)、倦怠感 (3.5%) など、いずれも軽度あるいは一過性であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係のない重篤な有害事象が4例に認められた。2例は胸痛と心悸亢進で、本剤投与後の26日、30日（現行法診療期）に、1例は失神で、本剤投与後52日（現行法診療期8日目）に、1例は治療II群期の嘔気・嘔吐、管理不良の糖尿病、発熱で、本剤投与後26日（現行法診療期）に認められた。また、本剤に対する抗体の発現は認められなかった。

アブレーション 補助に 関する 臨床成績

3. 海外第Ⅲ相臨床試験¹⁴⁾

試験方法

試験デザイン: 本剤によるアブレーションと甲状腺ホルモン中止法によるアブレーションの多施設共同、無作為化非盲検比較臨床試験とし、本剤のアブレーションにおける有効性及び安全性を検討した。

対 象: 18歳以上で性別を問わず、分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）により甲状腺全摘又は準全摘術を施行した患者のうち、術後の残存甲状腺のアブレーションを実施する予定の患者を対象とする [ITT: 63例（本剤投与法: 33例、甲状腺ホルモン中止法: 30例）、PPS: 60例（本剤投与法32例、甲状腺ホルモン中止法28例）]。

投 与 方 法: 本剤1バイアルに注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1.0mL〔ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として0.9mg〕を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与した。

試 験 期 間: (1)本剤投与法におけるアブレーション

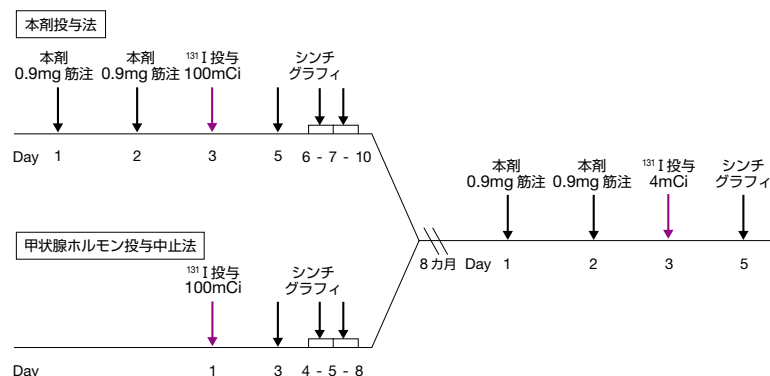
本剤を24時間間隔で2回筋肉内投与した。本剤最終投与24時間後に治療量の¹³¹I (100mCi/3.7GBq)を経口投与した。アブレーション後、48時間、72～96時間及び96時間～168時間に全身及び頸部シンチグラフィを実施した（アブレーション後24時間及び144～168時間での実施も可とした）。

(2)甲状腺ホルモン中止法におけるアブレーション

甲状腺ホルモン剤の投与を少なくとも4週間又は血清中TSH濃度がTSH $\geq 25 \mu$ I U/mLになるまで中断した後、治療量の¹³¹I (100mCi/3.7GBq)を経口投与した。アブレーション後、48時間、72～96時間及び96～168時間に全身及び頸部シンチグラフィを実施した（アブレーション後24時間及び144～168時間での実施も可とした）。

(3)アブレーション後のフォローアップ

アブレーション実施の8±1ヵ月後に、両群共に本剤0.9mg/mLを24時間間隔で2回筋肉内投与し、最終投与24時間後に¹³¹I (4mCi/0.15GBq)を経口投与し、その48時間後に全身及び頸部シンチグラフィを実施した。



有効性評価項目: <主要評価項目>シンチグラムによる評価

<副次評価項目>血清Tg値による評価

<その他の評価項目>QOLの評価

安全性評価項目: 有害事象、臨床検査、バイタルサイン

(Pacini F., et al.: J Clin Endocrinol Metab., 91(3), 926-932, 2006(承認時評価資料))

本論文の著者のうち8名はGenzyme社から講演謝礼金、7名は研究出資、3名はコンサルタント料を受けている。

【用法・用量】

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として0.9mg）を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

アブレーション 補助に 関する 臨床成績

シンチグラムによる評価（主要評価項目）

アブレーション後の「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし又は取込みが0.1%未満」を奏効基準とした奏効率は、解析対象症例60例において、両群とも100%であった。なお、「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし」を奏効基準とした場合、解析対象症例60例における奏効率は、本剤投与法で24例（75.0%）、甲状腺ホルモン投与中止法で24例（85.7%）であった（ $p=0.300$ 、 χ^2 検定）。

甲状腺床への取込み	本剤投与法 (n=32)	甲状腺ホルモン 中止法 (n=28)	完全奏効率の差の 95%信頼区間
目視的取込みなし 及び0.1%未満の取込み	32例 (100%)	28例 (100%)	N/A
陰性（目視的取込みなし）	24例 (75.0%)	24例 (85.7%)	(-30.5, 9.1)
0.1%未満の取込み	8例 (25.0%)	4例 (14.3%)	—

血清Tg値による評価（副次的評価項目）

アブレーション8ヵ月後における血清Tg試験において、本剤投与による血清Tg値が2ng/mL未満の被験者をアブレーション奏効と判定した。その結果、本剤投与法の96%、甲状腺ホルモン投与中止法の86%の被験者がアブレーション奏効と判定され、本剤を用いたアブレーションが甲状腺ホルモン投与中止法と同等であることが示された。

甲状腺床への取込み	本剤投与法 (n=32)	甲状腺ホルモン中止法 (n=28)	奏効率の差の 95%信頼区間
血清Tg値<2ng/mL	96% (23/24例)	86% (18/21例)	(-6.85, 27.09)

安全性¹⁴⁾

有害事象の発現率は本剤投与群で26例（78.8%）、甲状腺ホルモン投与中止群で22例（73.3%）に認められた。このうち、因果関係が否定できない有害事象は本剤投与群で8例（24.2%）、甲状腺ホルモン投与中止群で8例（26.7%）であった。主な副作用は、本剤投与群では悪心（4例）、倦怠感（2例）、味覚異常（2例）、甲状腺ホルモン投与中止群では倦怠感（3例）、悪心（2例）、骨痛（2例）であった。いずれも一過性であり、重篤な有害事象は認められなかった。

アブレーション

補助に

関する

臨床成績

4. 海外第Ⅲ相臨床試験2¹⁵⁾

試験方法

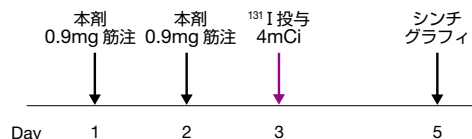
試験デザイン: 海外第Ⅲ相臨床試験1を完了した被験者を対象に、3.4～4.4年後にフォローアップ (追跡調査) を目的として、オープン試験を実施した。

本剤を使用してアブレーションした患者と現行法 (甲状腺ホルモン投与中止法) でアブレーションした患者に対して、本剤を用いて4mCiの¹³¹Iによるシンチグラフィ及びTg検査を実施した。

対 象: アブレーション補助の臨床試験参加患者 (63例) のうち追跡調査可能な48例。

投 与 方 法: 本剤1バイアルに注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1.0mL〔ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) として0.9mg〕を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与した。

試 験 期 間: 海外第Ⅲ相臨床試験1の3.4～4.4年後に、本剤を2日間連続投与し、本剤最終投与の24±6時間後に4mCiの¹³¹Iを経口投与し、全身シンチグラフィ及び頸部シンチグラフィを48±6時間後に実施した。



有効性評価項目: 全身シンチグラム及び頸部シンチグラムによる評価、血清Tg値による評価

安全性評価項目

(Elisei R., et al.: J Clin Endocrinol Metab., 94(11), 4171-4179, 2009 (承認時評価資料))
本論文の著者のうち4名はGenzyme社のコンサルタントをしており、1名はコンサルタント及び教育活動として講演謝礼金を受けている。

【用法・用量】

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL (ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) として0.9mg) を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

アブレーション 補助に 関する 臨床成績

シンチグラムによる評価（主要評価項目）

本剤投与後4mCiの¹³¹Iを投与した症例は43例であり、この43例を対象にシンチグラム評価を実施した。「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし又は取込みが0.1%未満」を奏効とした。アブレーション3.4～4.4年後においても、両群の被験者の100%において、アブレーションが奏効したままであると判定された。

甲状腺床への取込み	海外第Ⅲ相臨床試験1 での本剤投与法 (n=25)	海外第Ⅲ相臨床試験1 での甲状腺ホルモン中止法 (n=18)	奏効率の差の 95%信頼区間
目視的取込みなし及び 0.1%未満の取込み	25例 (100%)	18例 (100%)	N/A

血清Tg値による評価（副次的評価項目）

海外第Ⅲ相臨床試験1での本剤投与法の25例、甲状腺ホルモン投与中止法の20例について評価した。

血清Tg値が2ng/mL未満をアブレーションの奏効基準とした場合、海外第Ⅲ相臨床試験1での本剤投与法の96%(24/25例)、甲状腺ホルモン投与中止法の95%(19/20例)の被験者がアブレーションにより奏効したことが示された。

甲状腺床への取込み	海外第Ⅲ相臨床試験1 での本剤投与法 (n=25)	海外第Ⅲ相臨床試験1 での甲状腺ホルモン中止法 (n=20)	奏効率の差の 95%信頼区間
血清Tg値<2ng/mL	24例 (96%)	19例 (95%)	(-11.3, 3.3)

安全性¹⁵⁾

有害事象の発現率は本剤投与群に6例(21.4%)、甲状腺ホルモン投与中止群に2例(8.7%)認められた。因果関係が否定できない有害事象(副作用)は本剤投与群では6件3例(10.7%)であったが、いずれも一過性であり、無処置にて回復した。重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用は頭痛、水疱、嘔吐、悪心、注意力障害、不眠症であった。

副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）

診断補助【国内臨床試験での承認時までの集計】¹²⁾
国内臨床試験での承認時までの調査における10例中7例（70.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用としては、白血球減少3件3例（30%）、眼瞼浮腫1件1例（10%）、悪心1件1例（10%）、嘔吐1件1例（10%）、食欲減退1件1例（10%）、呼吸困難1件1例（10%）、白血球増加1件1例（10%）、尿中ブドウ糖陽性1件1例（10%）、血中乳酸脱水素酵素増加1件1例（10%）が認められた。

●国内臨床試験における副作用の症状・重症度別の頻度集計（重複集計）

副作用	本剤投与法			
	軽度	中等度	高度	計
眼障害	1	0	0	1
眼瞼浮腫	1	0	0	1
胃腸障害	0	2	0	2
悪心	0	1	0	1
嘔吐	0	1	0	1
臨床検査	5	0	0	5
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	1
尿中ブドウ糖陽性	1	0	0	1
白血球減少	3	0	0	3
白血球増加	1	0	0	1
代謝及び栄養障害	0	1	0	1
食欲減退	0	1	0	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	1	0	1
呼吸困難	0	1	0	1

同一症例に同一症状・所見が複数回発現した場合は重複集計せず、1例として集計（例数）

副作用

診断補助【海外臨床試験（診断補助：4試験）の集計】

海外臨床試験4試験において419例中96例（22.9%）に副作用が認められた。主な症状として、悪心50件46例（11.0%）、頭痛39件28例（6.7%）、無力症14件13例（3.1%）、めまい10件9例（2.1%）等が認められた。

●海外臨床試験における有害事象の症状別の頻度集計（重複集計）

有害事象	合計（419例）		
	件数	例数	(%)
有害事象の発現例数	239	132	(31.5)
全身障害	91	60	(14.3)
腹痛	6	5	(1.2)
無力症	16	15	(3.6)
背痛	1	1	(0.2)
胸痛	1	1	(0.2)
悪寒	6	4	(1.0)
発熱	4	4	(1.0)
インフルエンザ様症状	4	4	(1.0)
頭痛	43	33	(7.9)
感染症	1	1	(0.2)
真菌感染	1	1	(0.2)
注射部疼痛	1	1	(0.2)
注射部位反応	1	1	(0.2)
頸痛	1	1	(0.2)
疼痛	5	5	(1.2)
心血管系障害	10	10	(2.4)
高血圧	1	1	(0.2)
動悸	2	2	(0.5)
肺塞栓症	1	1	(0.2)
頻脈	2	2	(0.5)
血管拡張	4	4	(1.0)
消化管障害	83	65	(15.5)
食欲不振	2	1	(0.2)
便秘	1	1	(0.2)
下痢	3	3	(0.7)
消化不良	3	3	(0.7)
胃炎	1	1	(0.2)
悪心	53	48	(11.5)
悪心、嘔吐	6	6	(1.4)
悪心、嘔吐、下痢	1	1	(0.2)
口腔カンジダ	1	1	(0.2)
唾液腺炎	1	1	(0.2)
胃潰瘍	1	1	(0.2)
口渇	1	1	(0.2)
嘔吐	9	9	(2.1)
血液系・リンパ系障害	3	3	(0.7)
貧血	1	1	(0.2)
白血球減少	1	1	(0.2)
リンパ節症	1	1	(0.2)
代謝系・栄養系障害	6	6	(1.4)
クレアチニン増加	1	1	(0.2)
脱水症	1	1	(0.2)
浮腫	2	2	(0.5)
高コレステロール血症	2	2	(0.5)
筋骨格系障害	2	2	(0.5)
骨新生物	1	1	(0.2)
筋肉痛	1	1	(0.2)
神経系障害	23	22	(5.3)
動揺	1	1	(0.2)
混乱	1	1	(0.2)
めまい	10	10	(2.4)
情緒不安定	1	1	(0.2)
不眠症	2	2	(0.5)
神経過敏	1	1	(0.2)
異常感覚	6	6	(1.4)
震え	1	1	(0.2)
呼吸器系障害	7	7	(1.7)
呼吸困難	1	1	(0.2)
鼻出血	1	1	(0.2)
咽頭炎	3	3	(0.7)
肺炎	1	1	(0.2)
鼻炎	1	1	(0.2)
皮膚系障害	8	7	(1.7)
斑点状丘疹	1	1	(0.2)
そう痒	1	1	(0.2)
発疹	2	2	(0.5)
発汗	2	1	(0.2)
蕁麻疹	2	2	(0.5)
感覚器系障害	5	4	(1.0)
結膜炎	1	1	(0.2)
眼炎	1	1	(0.2)
味覚異常	3	2	(0.5)
尿路系障害	1	1	(0.2)
不正子宮出血	1	1	(0.2)

アブレーション補助【海外臨床試験の集計】

海外臨床試験2試験において62例中18例（29.0%）に副作用が認められた。主な症状として、悪心9件7例（11.3%）、疲労6件5例（8.1%）、味覚消失4件3例（4.8%）、骨痛3件3例（4.8%）等が認められた。

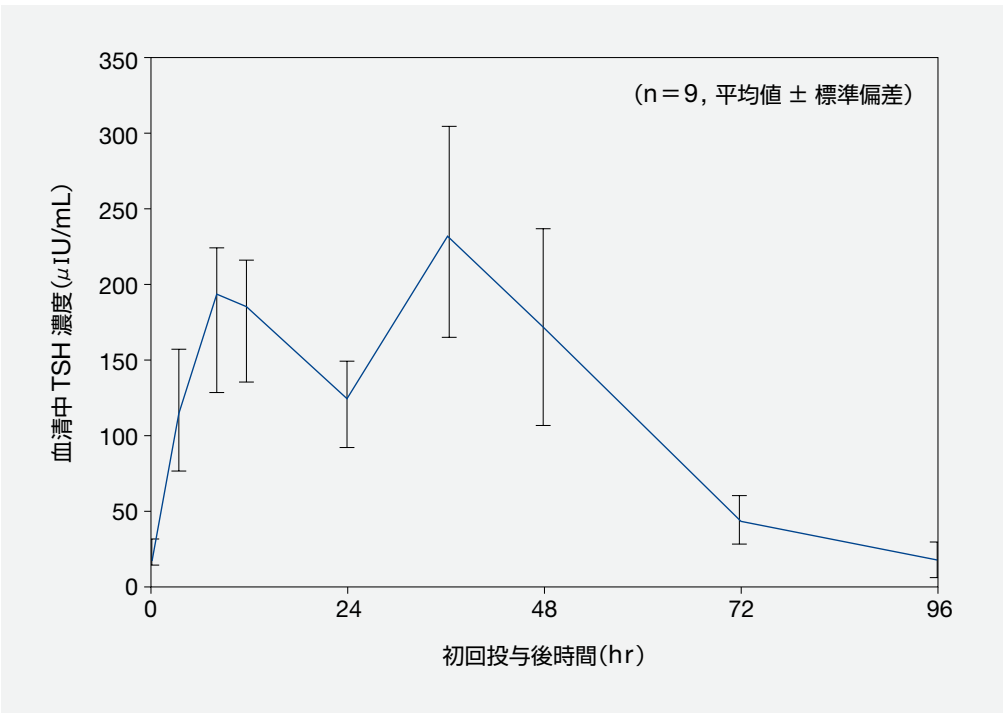
血漿中濃度
(ヒト)

分化型甲状腺癌により甲状腺全摘術を施行された患者（日本人9例）及び全摘又は準全摘術を施行された患者（外国人3例）に本剤0.9mgを24時間間隔で2回投与し血中濃度パラメータ（平均値±標準偏差）を求めた^{12, 16}。血清中TSH濃度は電気化学発光免疫測定法（ECLIA法）により測定した。

●血中濃度パラメータ

	T _{max} (時間)	C _{max} (μIU/mL)
日本人 (9例)	28.75±14.21	240.8±65.9
外国人 (3例)	28.0 (3例とも28.0)	220.3±45.6

●日本人における血清中TSH濃度の推移



【用法・用量】

本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として0.9mg）を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

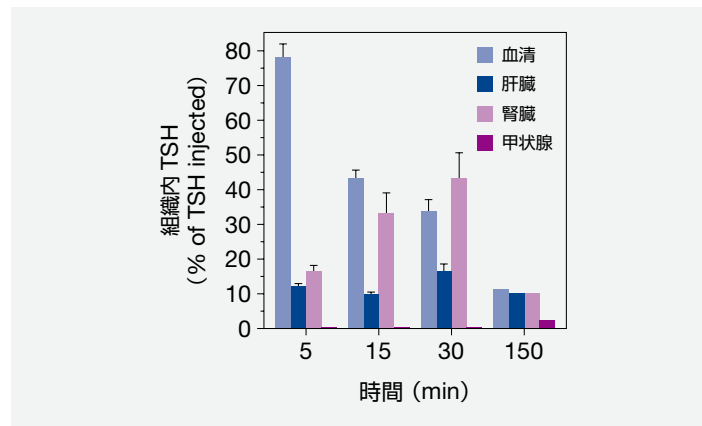
分布

本項に該当する試験は実施しなかった。

参考：ラット（海外データ）

ラットに¹²⁵I-標識 rhTSH) 100ngを単回静脈内投与した後の血清中放射線量、及び組織中総放射線量について、それぞれTCA沈殿画分の測定をした結果、rhTSHの分布は腎臓と肝臓に多く、次いで甲状腺であり、脾臓、肺、心臓への分布は投与量の1%以下であった¹⁷⁾。

● rhTSH 100ngを単回静脈内投与時の組織内TSH濃度推移



代謝

本項に該当する試験は実施しなかった。

参考：イヌ、ラット（海外データ）

イヌに¹³¹I-標識ヒト甲状腺刺激ホルモン (hTSH)を静脈内投与したときの各臓器での動静脈濃度差を測定しており、腎臓での濃度差が5.8%と最も大きく、腎臓がhTSHクリアランスの主要臓器であることが示された¹⁸⁾。

SDラットに¹²⁵I-標識ラット下垂体甲状腺刺激ホルモン (prTSH)を急速静脈内投与した後の血漿中及び組織中放射線量について、経時的にTCA沈殿画分を測定した。その結果、全測定時間において総放射線量の40%以上を腎臓が占めており、ラットにおけるTSHクリアランス主要臓器が腎臓であることが示された¹⁹⁾。

排泄

本項に該当する試験は実施しなかった。

参考：ラット（海外データ）

腎摘出したラットに、ウシ甲状腺刺激ホルモン (bTSH)を静脈内投与したところ、血漿中のTSHクリアランスの遅延が認められた²⁰⁾。

ヒトでも慢性腎機能不全の患者においてhTSHの排泄の遅延が認められた²¹⁾。既承認医薬品のたん白質や高分子ペプチド製剤も大部分が尿中に排泄されることが報告されていることから、rhTSHも同様に主に尿中に排泄されるものと推察された。

作用機序

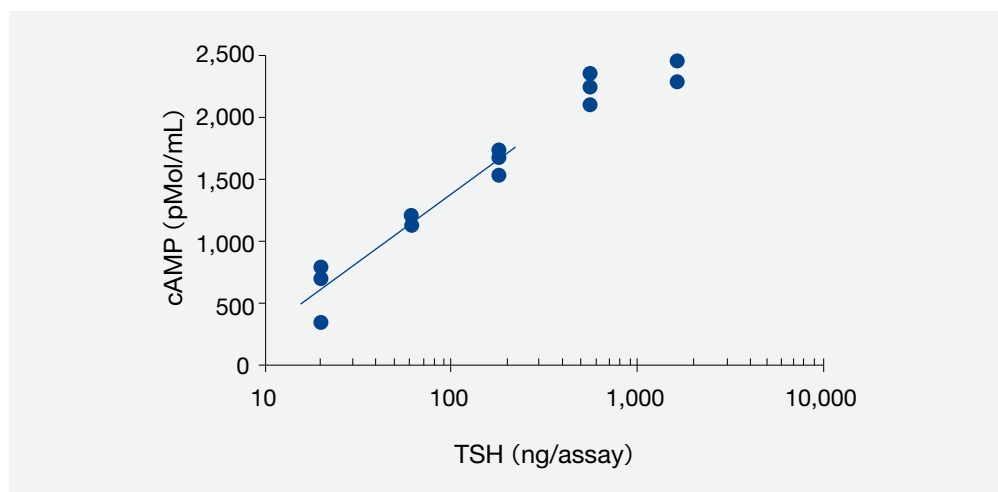
ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株で生産されたヒト甲状腺刺激ホルモン (hTSH) と同一のアミノ酸配列をもつ遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモンであり、hTSH と同一の作用機序により甲状腺を刺激し、ヨウ素摂取、甲状腺ホルモン産生及びサイログロブリンの産生促進作用を示す。

非臨床 薬理試験

甲状腺膜を用いたcAMP産生作用 (ウシ、*in vitro*)

*in vitro*でのウシ甲状腺のマイクロゾーム分画を用いたcAMP産生試験を行い、rhTSHが受容体に結合した後に産生されるセカンドメッセンジャーとしてのcAMPを定量した。その結果、rhTSHの用量に依存したcAMPの産生が認められた。このことから、rhTSHが甲状腺膜上のTSH受容体に結合し、受容体と共役するGTP結合たん白質の情報伝達系を介しアデニル酸シクラーゼを活性化して、cAMPの産生を促進したものと考えられ、rhTSHは内因性のTSHと同様の作用機序で甲状腺由来細胞に作用するものと考えられた。

●ウシ甲状腺を用いたcAMP産生作用



腹腔内投与による甲状腺刺激作用 (マウス)

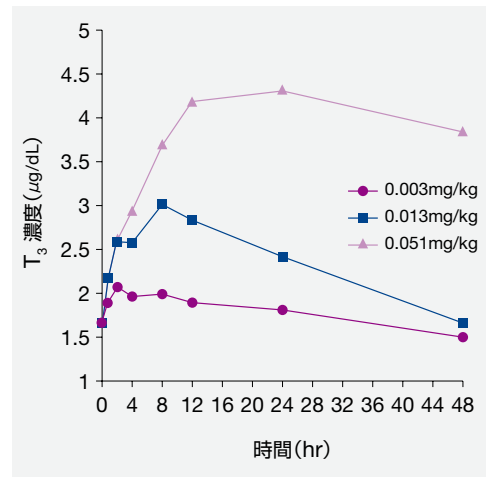
マウスに甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン (T_3) を、あらかじめ経口又は皮下投与して甲状腺機能を抑制させた後、rhTSHの0.008~125 μ g/個体を腹腔内に投与したとき、血漿中テトラヨードチロニン (T_4) 濃度増加に対するrhTSHの作用を評価した。その結果、血漿中 T_4 はrhTSHの用量依存的に増加し、rhTSHが甲状腺刺激作用を有することを確認した。

非臨床 薬理試験

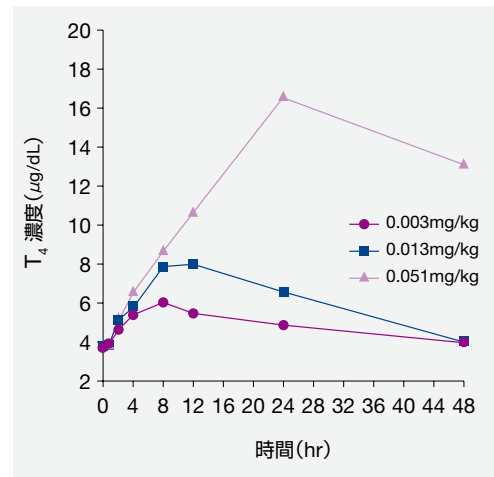
筋肉内投与による甲状腺刺激作用（カニクイザル）

甲状腺機能が正常なカニクイザルに rhTSH の 0.003～0.051mg/kg を単回又は反復筋肉内投与したとき、血漿中の T_3 、 T_4 及び rhTSH 量を測定した。その結果、単回・反復投与ともに血漿中 T_3 及び T_4 の用量依存的な増加が認められ、rhTSH が甲状腺刺激作用を有することが確認された。

● rhTSH 単回投与後の血漿 T_3 濃度の推移



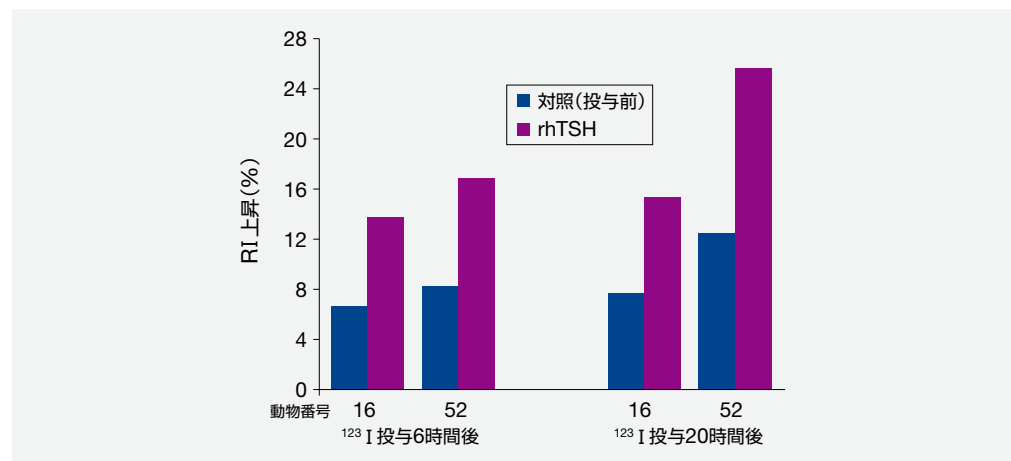
● rhTSH 単回投与後の血漿 T_4 濃度の推移



頸部への放射性ヨウ素摂取促進作用（アカゲザル）

甲状腺機能が正常なアカゲザルに、rhTSH の 0.8mg/個体を筋肉内に単回又は3日間の反復投与を行い、続いて 1.85mBq (50 μ Ci) の放射性ヨウ素 (123 I) を 1mL 静脈内投与した。その後、頸部への 123 I 摂取率を測定し、rhTSH を単回投与後、2頭中1頭に甲状腺への 123 I の取込み促進がみられたが、反復投与後には2頭中2頭とも 123 I の取込みが約2倍に増加し、甲状腺機能の促進作用が認められた。

● アカゲザルの頸部への放射性ヨウ素摂取促進作用



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験 (ラット、サル)

試験項目	動物種 / 系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数 / 群	特記すべき所見	引用文献
中枢神経系に対する作用 (一般症状に及ぼす影響)	ラット / SD	静脈内単回	0.013 0.129 0.643	5M、5F	作用なし	22
	ラット / SD	筋肉内単回	0.013 0.129 0.643	5M、5F	作用なし	22
	ラット / SD	筋肉内反復	0.013 0.0065 0.129	10M、10F	作用なし	23
	カニクイザル	筋肉内単回	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし	24
	カニクイザル	筋肉内反復	0.003 0.013 0.051	1M、1F	0.003mg/kg 雄で投与 1～3日目粘液便、 4～6日目うずくまり	25
心血管系に対する作用 (血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響)	カニクイザル	筋肉内単回	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし (投与3日後観察)	24
	カニクイザル	筋肉内反復	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし (最終投与5日後観察)	25
呼吸系に対する作用 (呼吸数に及ぼす影響)	カニクイザル	筋肉内単回	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし (投与3日後観察)	24
	カニクイザル	筋肉内反復	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし (最終投与5日後観察)	25
その他	カニクイザル	筋肉内単回	0.003 0.013 0.051	1M、1F	血漿中T ₃ 、T ₄ の上昇 血漿中コレステロール値 及びトリグリセリドの減少 (投与時間後の採血)	24
	カニクイザル	筋肉内反復	0.003 0.013 0.051	1M、1F	血漿中T ₃ 、T ₄ の上昇 血漿中コレステロール値 及びトリグリセリドの減少 (投与時間後の採血)	25

毒性試験 (ラット、サル)

単回投与毒性試験

動物種 / 系統	投与経路	概略の致死量	引用文献
		(mg/kg)	
ラット / SD	静脈内、筋肉内	雄 0.643 以上	22
		雌 0.643 以上	
カニクイザル	筋肉内	雄 0.051 以上	24
		雌 0.051 以上	

反復投与毒性試験

動物種 / 系統	投与経路 期間	無毒性量	引用文献
		(mg/kg/日)	
ラット / SD	筋肉内 5日間	0.129 以上	23
カニクイザル	筋肉内 3日間	0.051 以上	25

遺伝毒性試験²⁶⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したが、rhTSHの変異原性は認められなかった。

局所刺激性試験²³⁾

ラットでの投与部位に出血及び炎症像が見られたが、注射に関連した物理的な刺激による組織障害であると考えられた。

製剤の安定性

安定性試験結果

試験	温度	保存条件	保存期間	結果
長期安定性試験	2～8℃	バイアルを遮光にて保存	36ヵ月	安定
加速試験	23～27℃	バイアルを遮光にて保存	3ヵ月	安定

溶解後の安定性

試験	温度	保存条件	保存期間	結果
製剤溶解後の安定性試験	2～8℃	注射用水1.2mLに溶解後遮光にて保存	24時間	安定
	28～32℃	注射用水1.2mLに溶解後遮光にて保存	8時間	不適

取扱い上の注意

本剤は溶解後、速やかに使用すること。なお、やむを得ず溶解後に保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

包 装

タイロゲン[®] 筋注用0.9mg：2バイアル



関連情報

承認番号：22000AMX02370000

承認年月：2008年10月16日

薬価基準収載年月：2008年12月12日

販売開始年月：2009年1月13日

効能追加年月：2012年5月25日

再審査期間及び再審査結果公表年月

再審査結果：2020年6月

主要文献

- 1) 金井正光ほか:臨床検査法提要(改訂第30版) 金原出版 p.768-771, 1993
- 2) Hershman JM., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 34 (5), 814-818, 1972
- 3) Hays MT., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 27 (11), 1540-1549, 1967
- 4) 宮井 潔:医学のあゆみ., 165 (4), 199, 1993
- 5) Catz B., et al. : Cancer., 12 (2), 371-383, 1959
- 6) Sairam MR., et al. : Can J Biochem., 55 (7), 747-754, 1977
- 7) Sairam MR., et al. : Can J Biochem., 55 (7), 755-760, 1977
- 8) Fiddes JC., et al. : Nature., 281 (5730), 351-356, 1979
- 9) Hayashizaki Y., et al. : FEBS Lett., 188 (2), 394-400, 1985
- 10) Tatsumi K., et al. : Gene., 73 (2), 489-497, 1988
- 11) Maxon HR 3rd., et al. : Endocrinol Metab Clin North Am., 19 (3), 685-718, 1990
- 12) 小西淳二ほか:核医学., 47 (4), 479-496, 2010 (承認時評価資料)
- 13) Haugen BR., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 84 (11), 3877-3885, 1999 (承認時評価資料)
- 14) Pacini F., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 91 (3), 926-932, 2006 (承認時評価資料)
- 15) Elisei R., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 94 (11), 4171-4179, 2009 (承認時評価資料)
- 16) Meier CA., et al. : J Clin Endocrinol Metab., 78 (1), 188-196, 1994
- 17) Szkudlinski MW., et al. : Endocrinology., 136 (8), 3325-3330, 1995
- 18) Ridgway EC., et al. : Endocrinology., 95 (4), 1181-1185, 1974
- 19) Constant RB., et al. : Endocrinology., 119 (6), 2720-2727, 1986
- 20) Levey HA., et al. : Endocrinology., 62 (5), 677-679, 1958
- 21) Beckers C., et al. : Horm Metab Res., 3 (1), 34-36, 1971
- 22) 社内資料 : ラット単回投与毒性試験
- 23) 社内資料 : ラット5日間筋肉内投与毒性試験
- 24) 社内資料 : サル筋肉内単回投与毒性試験
- 25) 社内資料 : サル3日間筋肉内投与毒性試験
- 26) 社内資料 : 遺伝毒性試験

製造販売業者の

氏名又は
名称及び住所

製造販売：サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

資料請求先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010



<https://e-mr.sanofi.co.jp/>



製造販売：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

MAT-JP-2201089-1.0-02/2022

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。 **e-MR**