


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤
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**タイロゲン[®]筋注用0.9mg****THYROGEN[®] intramuscular injection**

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアルを日局注射用水1.2mLで溶解した時の1.0mL中 ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)0.9mgを含有する。
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)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年10月16日 製造販売一部変更承認年月日：2012年5月25日 (効能・効果追加による) 薬価基準収載年月日：2008年12月12日 販売開始年月日：2009年1月13日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-870-891 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 4
 - (1) 承認条件…………… 4
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 4
6. RMPの概要…………… 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
 - (1) 和名…………… 5
 - (2) 洋名…………… 5
 - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
 - (1) 和名(命名法)…………… 5
 - (2) 洋名(命名法)…………… 5
 - (3) ステム(stem)…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
 - (1) 外観・性状…………… 7
 - (2) 溶解性…………… 7
 - (3) 吸湿性…………… 7
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
 - (6) 分配係数…………… 7
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 12
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 12
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 13
 - 1) 有効性検証試験…………… 13
 - 2) 安全性試験…………… 20
 - (5) 患者・病態別試験…………… 20
 - (6) 治療的使用…………… 20
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 20
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 22
 - (7) その他…………… 22

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 23
2. 薬理作用…………… 23
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 23
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 23
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 25
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 25
 - (3) 中毒域…………… 25
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
 - (1) 解析方法…………… 26

(2) 吸収速度定数	26
(3) 消失速度定数	26
(4) クリアランス	26
(5) 分布容積	26
(6) その他	26
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	26
(1) 解析方法	26
(2) パラメータ変動要因	26
4. 吸収	26
5. 分布	26
(1) 血液-脳関門通過性	26
(2) 血液-胎盤関門通過性	26
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
(6) 血漿蛋白結合率	27
6. 代謝	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	27
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	28
9. 透析等による除去率	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する者に関する注意	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者	32
(2) 腎機能障害患者	32
(3) 肝機能障害患者	33
(4) 生殖能を有する者	33
(5) 妊婦	33
(6) 授乳婦	33
(7) 小児等	34
(8) 高齢者	34
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	34
8. 副反応	34
(1) 重大な副反応と初期症状	34
(2) その他の副反応	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	37

11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	38
(1) 臨床使用に基づく情報	38
(2) 非臨床試験に基づく情報	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	39
(1) 薬効薬理試験	39
(2) 安全性薬理試験	39
(3) その他の薬理試験	39
2. 毒性試験	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 遺伝毒性試験	40
(4) がん原性試験	40
(5) 生殖発生毒性試験	40
(6) 局所刺激性試験	40
(7) その他の特殊毒性	40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 被接種者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42

XI. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	48
(1) 粉碎	48
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	48
2. その他の関連資料	48

略語表

なし（個別に各項目において解説する）

I. 概要に関する項目

1. 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ある。

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 (T₃、T₄) を細胞外に放出させる。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る。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る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、甲状腺機能また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る。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 が注目されるに至った。

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) 試験の併用または 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る。

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 (¹³¹I) 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 月に承認されている。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る。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る。(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 回医療上の必要性が高い未承認薬・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

I. 概要に関する項目

の承認を受け、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（現サノフィ株式会社）に承継された。

国内では2009年1月より、全症例を対象とした使用成績調査を実施し、2020年6月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

甲状腺癌の治療のため甲状腺を全摘出した患者は、残存甲状腺組織または転移癌の有無の確認のため年に1~2回の定期的な診断を必要とする¹¹⁾。その診断の度に血液中のTSH濃度を上げるため、甲状腺ホルモンの投与を2週間以上中止しなければならなかった。そのため、甲状腺機能低下症状を引き起こし、患者にとっては大変な苦痛となっていた。また、診断終了後に甲状腺ホルモン剤の投与は再開されるが、甲状腺機能低下症状が消失するまで3~4週間を必要とする。したがって、長期間にわたって患者のQOL(Quality of Life、「生活の質」)は著しく低下する。また、甲状腺機能低下に伴い、腎機能の低下¹²⁾、血清脂質の上昇¹³⁾などがみられることも知られている。さらに、甲状腺ホルモン剤の投与中断期間を含め、長期間にわたって甲状腺癌細胞が内因性TSHに刺激されることになり、甲状腺癌細胞の増殖が促進される懸念も報告されている^{14),15)}。この様な背景の中、甲状腺疾患の専門医及び甲状腺全摘の患者等において、より安全性、利便性の高い診断補助剤として、外因性TSHの開発・早期導入が切望されてきた。

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ある。

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¹⁶⁾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ある。

2. タイロゲンを用いた診断法は従来の診断法と同程度の検出率が期待できる。

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、また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フィの評価において、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%であった。（13~14頁参照）

3. タイロゲンを用いたアブレーションは従来の方法と同等の効果が期待できる。

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で比較し評価した。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

I. 概要に関する項目

アブレーションは奏効したと評価された。(17~18 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となる。

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る。

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（チロキシシン<T₄>またはトリヨードサイロニン<T₃>）を服用しており、内因性 TSH の分泌が抑制されている。

甲状腺全摘後の患者の残存甲状腺組織また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り込みを促進する必要がある。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る。

5. 短期間での診断やアブレーションが可能となる。

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ったが、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った。

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。(35 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。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

特になし

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タイロゲン[®]筋注用 0.9mg

(2) 洋名

THYROGEN[®]

(3) 名称の由来

Thyrotropin (甲状腺刺激ホルモン) に由来する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Thyrotropin human alfa (genetical recombination) (JAN)

Thyrotropin alfa (INN)

(3) ステム (stem)

なし

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列 (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。

II. 名称に関する項目

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。

4. 分子式及び分子量

分子量：約 40,000 (アミノ酸部分計算値：23,708、糖鎖部分計算値：16,300)

5. 化学名(命名法)又は本質

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 (C₁₀₃₉H₁₆₀₂N₂₇₄O₃₀₇S₂₇; 分子量：23,708) からなる糖たん白質 (分子量：約 40,000)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SKG-02

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明な液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を非発熱性セラミックで栓をしたガラス容器に入れ、暗所、2~10℃で保存した場合、最高 30 日間保存可能であることが確認された。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

定量法

- 1) 総たん白質：吸光度法
- 2) rhTSH 含量：ELISA 法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	本剤は白色～類白色の凍結乾燥粉末又は塊である。
性状	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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.5～7.5 (日局注射用水 1.2mL で溶解後)

(5) その他

主成分の酸化防止のために、窒素ガスが充填されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 剤	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

酸化体：rhTSH のサブユニットの N 末端から 71 番目の Met 残基が特異的に酸化を受け、生物活性を失うことが明らかにされている。

脱アミド体：rhTSH 中のアスパラギン残基は、非酵素的に脱アミド化して、イソアスパラギン酸となる。脱アミド化した rhTSH は、その生物活性を失う。

製造工程由来不純物

工程由来不純物	由来
たん白質 (rhTSH 以外)	チャイニーズハムスター卵巣細胞
DNA	チャイニーズハムスター卵巣細胞
内在性ハムスターTSH	チャイニーズハムスター卵巣細胞
バジレンブルー色素	精製工程における色素アフィニティカラム
エチレングリコール	精製工程における緩衝液
エンドトキシン	培養工程におけるハーベスト液

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性

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 ヶ月	安定
加速試験	23~27℃	バイアルを遮光にて保存	3 ヶ月	安定

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- 1) 日局注射用水 1.2mL を加えて溶解する。
- 2) 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。

溶解後

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

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

2 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

栓：ゴム栓（シリコンゴム）

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

承認時迄に実施された臨床試験において、全摘及び準全摘に相当する患者以外は投与対象から除外されており、本剤の使用経験に関するデータはない。従って、全摘又は準全摘術以外の患者では有効性及び安全性が確立していないことから、本項目を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤が作用を発揮するためには、甲状腺組織を刺激するために、一定期間、血中濃度を維持することが必要と考えられる。第I/II相試験において、単回及び3回までの反復投与が実施されているが、高用量群(1.8、2.7、3.6mg)で有害事象が認められたことから、低用量群(0.9mg)の反復投与が望ましいと考えられた。また、海外第III相試験において、0.9mgの24時間間隔2回投与と72時間間隔3回投与の比較がなされているが、両投与群間の有効性と安全性に問題となる違いは認められなかった。米国においては、本剤の用法は0.9mgの24時間間隔2回投与と72時間間隔3回投与のいずれも承認されているが、2回投与方法の方が癌細胞に対するTSHの暴露期間が短く、投与回数が少ないことで患者への負担も減ることに加え、製品は2バイアルで包装されて市販されており、臨床現場ではほとんどが2回投与方法で検査が行われている。その後承認された欧州では、短期間で診断が可能な24時間間隔2回投与のみで承認を取得している。本剤は海外でもオーファンドラックに指定されているが、国内では用法・用量を十分に検討する症例数の確保は困難な状況であり、本邦では欧州の承認用法と同じ24時間間隔2回投与で臨床試験を実施し、海外試験と同様の結果が得られたと考えることから、0.9mg24時間間隔2回投与に設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与 24 時間後とする。スキャニングは、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ニングは、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。

(解説)

国内で実施された臨床試験及び欧米の添付文書での記載をもとに、本剤投与後の放射性ヨウ素の投与時期及びスキャニングの実施時期について記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

外国における本剤の用量は、ウシ TSH (bTSH) の使用経験に基づき設定された。すなわち、海外第 I/II 相試験において、ヒトチロトロピン アルファ 0.9、1.8、2.7、3.6mg/mL の製剤、投与回数 1～3 回での検討後、推奨用法・用量としては、「0.9mg/mL 製剤を用いて、1 回 0.9mg (投与液量として 1mL) を 24 時間間隔で 2 回の筋肉内投与、又は 1 回 0.9mg を 72 時間間隔で 3 回の筋肉内投与」が妥当であると結論付けられた。また、投与経路については、静脈内投与を行った最初の被験者に重度の悪心・嘔吐、発汗現象などが発現したため、筋肉内投与とした。

本邦での用法・用量の設定に関しては、本邦での適応患者数が非常に少ないこと、以前に使用されていた類似薬である bTSH の本邦と外国での用法・用量は同じであり民族的要因による影響を受けにくいと考えられたことから、本邦における用法・用量設定試験は行わず、外国での用法・用量を参考に本剤 0.9mg を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する国内第 III 相臨床試験を実施した。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

診断補助に関する臨床成績

1. 国内第Ⅲ相臨床試験¹⁷⁾

◆試験方法

○試験デザイン:

本剤投与方法(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、本剤の有効性および安全性を検討した。

○対象:

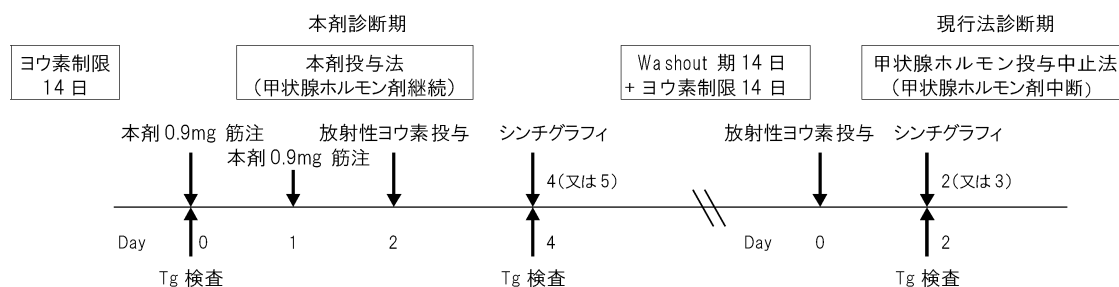
20歳以上70歳以下の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)で甲状腺全摘術を施行した患者10例。性別は男性5例、女性5例で、分化型甲状腺癌の組織学分類は、乳頭癌5例、濾胞癌5例であった。

○投与方法:

本品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。



○評価項目:

1. 有効性に関する評価

主要評価項目 : 全身シンチグラムの分類の優劣比較

副次的評価項目 : 診断的有用性の評価

被験者 QOL の評価

2. 安全性に関する評価 : 有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン

V. 治療に関する項目

◆有効性に関する評価

○全身シンチグラムによる評価

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。「同等以上」の割合が 70.0%であったことから、本試験における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また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または多くの病巣数を示した

○診断的有用性（診断感度の評価）

10 例中 7 例の甲状腺床の ^{131}I 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

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。

V. 治療に関する項目

2. 海外第Ⅲ相臨床試験¹⁸⁾

◆試験方法

○試験デザイン：

本剤投与方法（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、本剤の有効性およ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：

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（day1、day2）

II 群：本剤の 0.9mg を 72 時間間隔で 3 回投与（day1、day4、day7）

本剤の最終投与 24 時間後に ¹³¹I（4mCi）の投与（I 群：day3、II 群：day8）

¹³¹I の投与 48 時間後に全身シンチグラフィの実施（I 群：day5、II 群：day10）

Washout 期

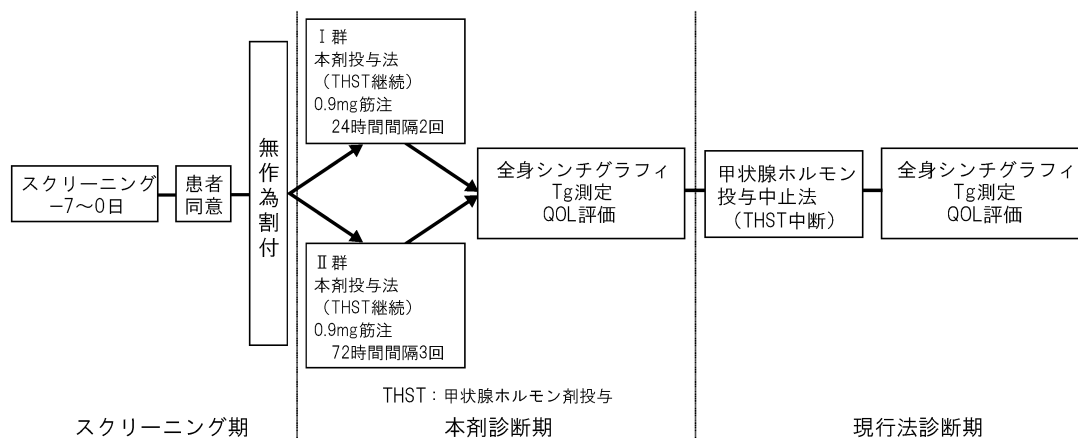
甲状腺ホルモン剤投与の中断を 2 週間以上

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：day1）

¹³¹I の投与 48 時間後に全身シンチグラフィ（I 群、II 群：day3）



注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

○評価項目：

1. 有効性に関する評価：全身シンチグラムの分類の優劣比較、¹³¹I 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
2. 安全性に関する評価：副作用、臨床検査、バイタルサイン

◆有効性に関する評価

○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事が示された。

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また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または多くの病巣数を示した

○甲状腺機能低下症状の評価

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、本剤投与方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。

V. 治療に関する項目

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 1¹⁹⁾

◆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（本剤投与方法 : 33 例、甲状腺ホルモン中止法 : 30 例）、PPS : 60 例（本剤投与方法 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) 本剤投与方法におけるアブレーション

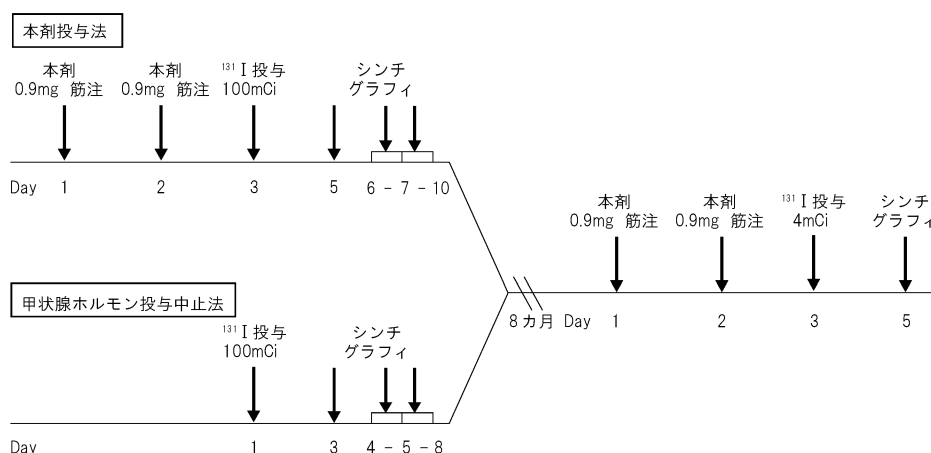
本剤を 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与した。本剤最終投与 24 時間後に治療量の ^{131}I （100mCi/3.7GBq）を経口投与した。アブレーション後、48 時間、72～96 時間及び 96 時間～168 時間に全身及び頸部シンチグラフィを実施した（アブレーション後 24 時間及び 144～168 時間での実施も可とした）。

(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 週間または血清中 TSH 濃度が $\text{TSH} \geq 25 \mu\text{IU/mL}$ になるまで中断した後、治療量の ^{131}I （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 カ月後に、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 ^{131}I （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。



V. 治療に関する項目

○評価項目

1. 有効性に関する評価：シンチグラムによる評価、血清 Tg 値による評価
2. 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン
3. QOL：SF-36[®]、Billewicz スケール

◆有効性の成績

○シンチグラムによる評価

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 例における奏効例は、本剤投与法で 24 例 (75.0%)、甲状腺ホルモン中止法で 24 例 (85.7%) であった。

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)	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

アブレーション 8 カ月後における血清 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)

V. 治療に関する項目

4. 海外第Ⅲ相臨床試験 2²⁰⁾

◆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：

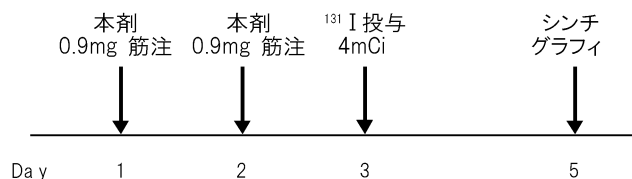
アブレーション補助の臨床試験参加患者（63 例）のうち追跡調査可能な 48 例。

○投与方法：

本品 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。



○評価項目：

1. 有効性に関する評価：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
2. 安全性に関する評価

◆有効性の成績

○シンチグラムによる評価

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による評価を実施した。「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 での本剤投与方法 (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

V. 治療に関する項目

○血清 Tg 値による評価

海外臨床試験での本剤投与法の 25 例、甲状腺ホルモン中止法の 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)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

全症例を対象とした使用成績調査の再審査結果 (一部抜粋)

【安全性】

安全性解析対象12,474例のうち、928例に1,250件の副作用が認められ、副作用発現割合は7.4% (928/12,474例) であった。安全性解析対象症例のうち、使用目的が診断補助の症例及びアブレーション補助の症例における主な副作用 (基本語別で計10例以上) は以下のとおりであった。なお、使用目的が「その他」であった2例に副作用は認められなかった。本調査における副作用発現割合は、承認時までの臨床試験における副作用発現割合70.0% (7/10例、診断補助に係る国内第Ⅲ相試験) 及び29.0% (18/62例、アブレーション補助に係る海外臨床試験2試験) に比べて高くなかった。

本調査では、調査担当医師により抗体産生が懸念されると判断された症例については、抗 TSH 抗体産生の有無を評価することとしていたが、安全性解析対象12,474例中に抗 TSH 抗体の測定依頼があった症例はなかった。

V. 治療に関する項目

使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合%）	
	診断の補助	アブレーション補助
合計	481 (10.2)	447 (5.8)
代謝および栄養障害	10 (0.2)	23 (0.3)
食欲減退	8 (0.2)	17 (0.2)
神経系障害	81 (1.7)	79 (1.0)
浮動性めまい	15 (0.3)	13 (0.2)
頭痛	55 (1.2)	47 (0.6)
傾眠	5 (0.1)	5 (0.1)
胃腸障害	314 (6.6)	272 (3.5)
腹部不快感	11 (0.2)	2 (0.0)
便秘	5 (0.1)	6 (0.1)
下痢	9 (0.2)	9 (0.1)
悪心	270 (5.7)	226 (2.9)
嘔吐	45 (1.0)	42 (0.5)
肝胆道系障害	5 (0.1)	7 (0.1)
肝機能異常	4 (0.1)	6 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (2.1)	98 (1.3)
無力症	18 (0.4)	12 (0.2)
異常感	15 (0.3)	8 (0.1)
倦怠感	37 (0.8)	45 (0.6)
発熱	19 (0.4)	15 (0.2)

MedDRA/J version 21.0

【有効性】

使用目的が「診断補助」の場合：

有効性解析対象のうち、Tg の検査結果の評価対象症例は2,073例であった。欧米におけるガイドライン（Eur J of Endocrinol 2006; 154:787-803 及び Thyroid 2009; 19:1167-1214）を参考に、本剤2回目投与後の Tg 値が2ng/mL 以下を「陰性」、2 ng/mL 超を「陽性」と定義したとき、本剤2回目投与後に「陽性」であった症例の割合（Tg 陽性化率）は54.6%（1,131/2,073例）であった。また、本剤投与前後の Tg の推移について、承認時までの海外臨床試験の結果と比較した結果、本剤投与前の Tg 値が10ng/mL 未満及び10ng/mL 以上のいずれでも、海外臨床試験と同様に本剤投与後に Tg 値の上昇がみられた。

本調査と海外臨床試験における Tg 濃度の推移

本剤投与前の Tg 値区分	調査・試験（例数）	Tg 濃度（平均値±標準偏差）（ng/mL）	
		本剤投与前	本剤投与後
Tg < 10ng/mL	本調査（461例） ^{a)}	1.3±1.9	10.4±67.9
	海外臨床試験（72例）	1.7±2.0	10.0±21.2
10ng/mL ≤ Tg	本調査（115例） ^{a)}	360.2±802.4	1562.8±3475.6
	海外臨床試験（23例）	450.8±845.7	1630.0±3666.0

a)2,073例のうち、本剤投与前の Tg 検査日が海外臨床試験のスクリーニング期と同様の本剤投与開始前7日以内であること、本剤投与後の Tg 検査日が添付文書に記載の Tg 測定時期である本剤2回目投与終了72時間（3日目）であることを共に満たす症例で検討した。

有効性解析対象のうち、調査担当医師により甲状腺ホルモン剤投与中断法による追加診断を実施したと報告された症例は25例（0.5%）、実施していないと報告された症例は4,576例（99.2%）、報告なし（未記載）は10例（0.2%）であった。追加診断を実施した理由は不明であるが、甲状腺ホルモン剤投与中断法による追加診断の実施率は 0.5%と少なかった。

V. 治療に関する項目

使用目的が「アブレーション補助」の場合：

有効性解析対象のうち、調査担当医師により甲状腺ホルモン剤投与中断法による追加アブレーションを実施したと報告された症例は70例（0.9%）、実施していないと報告された症例は7,479例（98.9%）、報告なし（未記載）は15例（0.2%）であった。甲状腺ホルモン剤投与中断法による追加アブレーションを実施した理由は不明であるが、甲状腺ホルモン剤中断法による追加アブレーションの実施率は0.9%と少なかった。

重点調査項目：

本剤の使用目的が「アブレーション補助」の場合における有効性解析対象7,564例のうち、調査担当医師によるアブレーション実施半年から1年後の評価（アブレーションの奏功の基準を「甲状腺床の描出がない」もしくは「放射性ヨウ素摂取率が0.1%以下」とし、「奏功」、「奏功不十分」、「奏功せず」、「評価不能」のいずれかに判定）が確認できた症例は862例であった。このうち、「奏功」と判定された症例は704例で、その他は「奏功不十分」が140例、「奏功せず」が9例、「評価不能」が9例であり、アブレーション実施半年から1年後の奏功率（「奏功」と判定された症例の割合）は81.7%（704/862例）であった。当該奏功率は、海外のアブレーション補助に関する臨床試験（J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:926-932）の本剤法によるアブレーション8カ月後のシンチグラフィの結果、甲状腺床への放射性ヨウ素の取り込みが認められなかった症例の割合75.0%（24/32例）より高い結果であり、特段の措置を講じる必要はないと考えた。アブレーション実施半年から1年後の評価が確認できた862例のうち、長期フォローアップとしてアブレーション実施2年半から3年後のシンチグラムの描出結果及びアブレーションの評価が確認できた症例は5例であった。

当該5例のアブレーションの評価は、いずれも「奏功」であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤の安全性について十分に検討するとともに、全例登録による使用成績調査を実施した。

「V. 治療に関する項目 5.(6).1)」参照

上記試験成績をもって承認条件を満たしたものと判断され、承認条件の記載を削除した。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

甲状腺刺激ホルモン（ヒトチロトロピン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

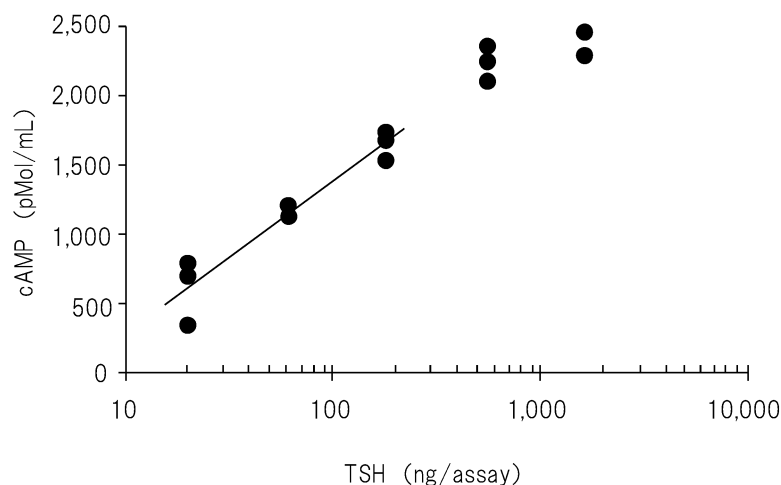
ヒトチロトロピン アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞株で生産されたヒト甲状腺刺激ホルモン（hTSH）と同一のアミノ酸配列をもつ遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモンであり、hTSH と同一の作用機序により甲状腺を刺激し、ヨウ素摂取、甲状腺ホルモン産生及びサイログロブリンの産生促進作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

甲状腺刺激作用及び放射性ヨウ素摂取促進作用について以下の検討をした。

1. ウシ甲状腺膜を用いた cAMP 産生作用

*in vitro*でのウシ甲状腺のミ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 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

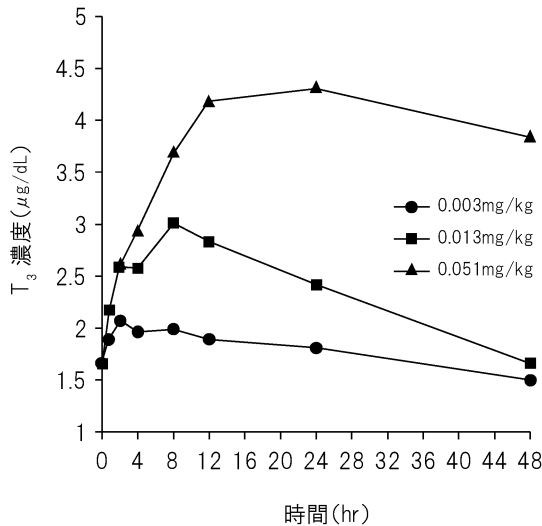
2. マウス腹腔内投与による甲状腺刺激作用

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、あらかじめ経口また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 固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、血漿中テトラヨードチロニン (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。

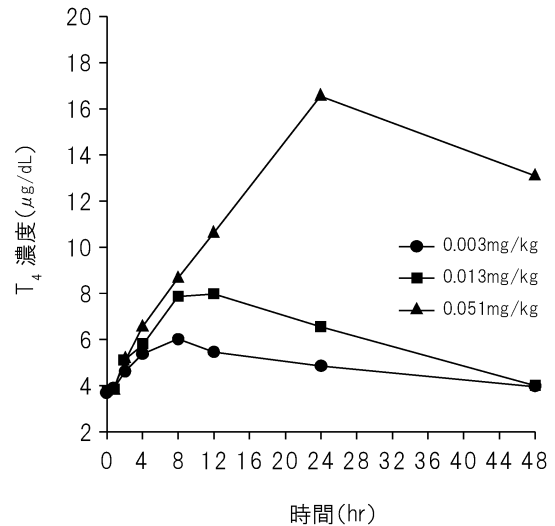
VI. 薬効薬理に関する項目

3. サル筋肉内投与による甲状腺刺激作用

甲状腺機能が正常なカニクイザルに rhTSH の 0.003~0.051mg/kg を単回または反復筋肉内投与したとき、血漿中の T₃、T₄、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 T₃ 及び T₄ 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。



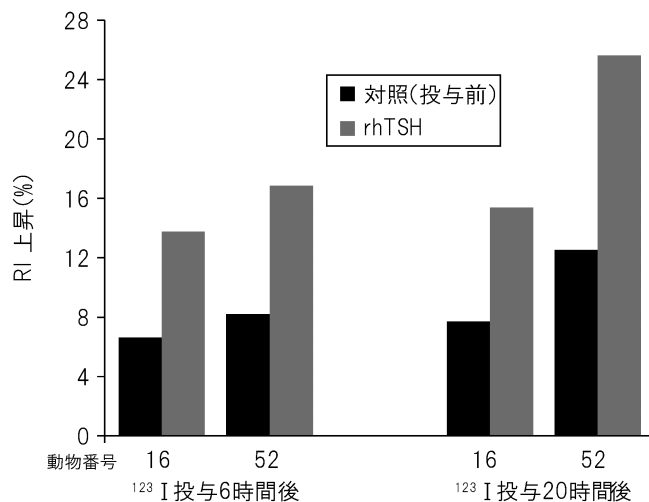
rhTSH 単回投与後の血漿 T₃ 濃度の推移



rhTSH 単回投与後の血漿 T₄ 濃度の推移

4. サルの頸部への放射性ヨウ素摂取促進作用

甲状腺機能が正常なアカゲザルに、rhTSH の 0.8mg/固体を筋肉内に単回または 3 日間の反復投与を行い、続いて 1.85mBq (50 µCi) の放射性ヨウ素 (¹²³I) を 1mL 静脈内投与した。その後、頸部への ¹²³I 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 ¹²³I の取り込み促進がみられたが、反復投与後には 2 頭中 2 頭とも ¹²³I の取り込みが約 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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

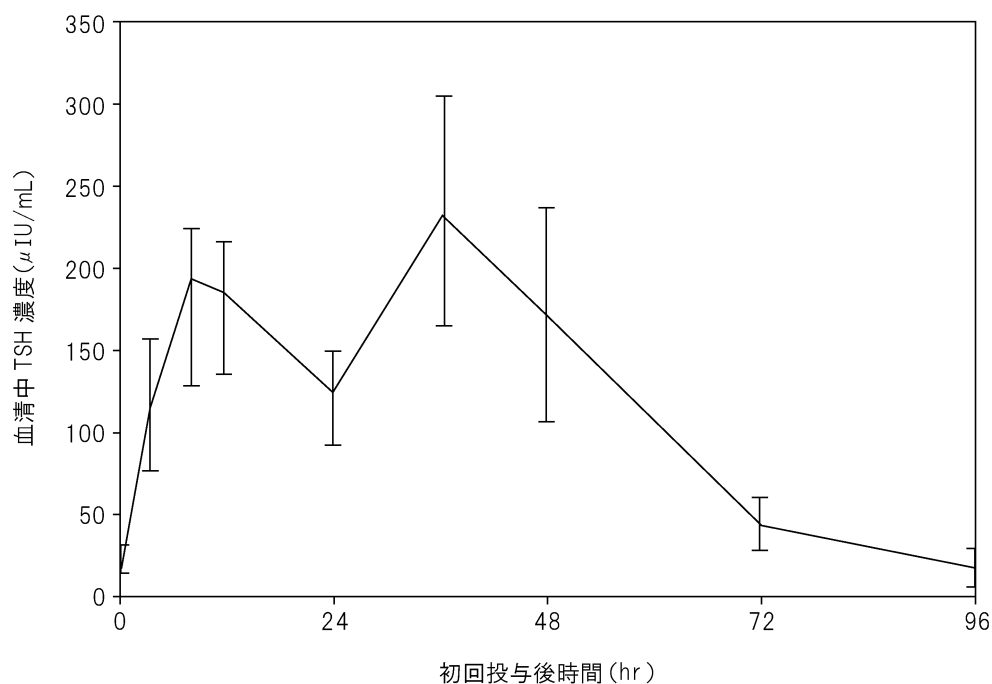
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血中濃度 (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) および全摘又は準全摘術を施行された患者 (外国人 3 例) にタイロゲン 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) をもとめた^{17,21)}。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} (μ IU/mL)
日本人(9例)	28.75 \pm 14.21	240.8 \pm 65.9
外国人(3例)	28.0(3例とも 28.0)	220.3 \pm 45.6



日本人における血清中 TSH 濃度の推移 (n=9, 平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
特になし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

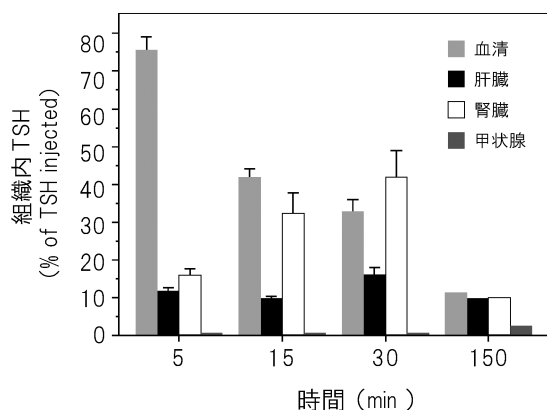
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ラット

ラットに (^{125}I -標識 rhTSH) 100ng 単回静脈内投与した後の血清中放射線量、およ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²²⁾。



rhTSH 100ng を単回静脈内投与時の組織内 TSH 濃度推移

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

イヌ、ラット

イヌに ^{131}I -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²³⁾。

SD ラットに ^{125}I -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および組織中放射線量について、経時的に TCA 沈降画分を測定した。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²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ラット

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²⁵⁾。

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²⁶⁾。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事から、rhTSH も同様に主に尿中に排泄されるものと推察された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

（解説）

2.1 一般に薬剤による過敏症の既往歴がある場合は、再投与により重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられる。このため、本剤の成分又は甲状腺刺激ホルモン製剤に対して過敏症の既往歴がある患者では、危険を避けるため、過去に発現した際の症状の程度を問わず、投与すべきではないと考えられる。

2.2 動物での生殖試験は実施されていない。国内及び海外臨床試験において、妊婦又は授乳中の患者は投与対象から除外されており、本剤の使用経験に関するデータはないため、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、本剤の母乳中への移行についてのデータもないためこのように記載している。

「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

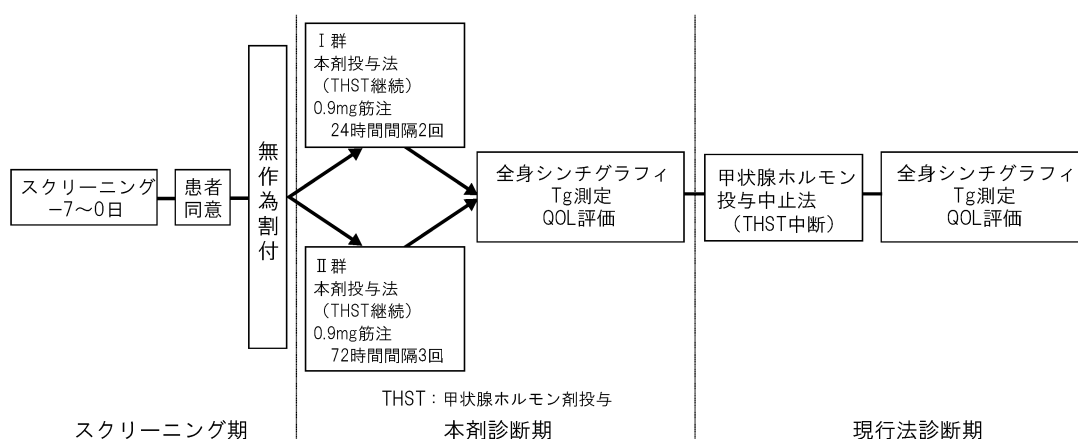
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.4 本剤の投与後に、残存甲状腺組織又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。

(解説)

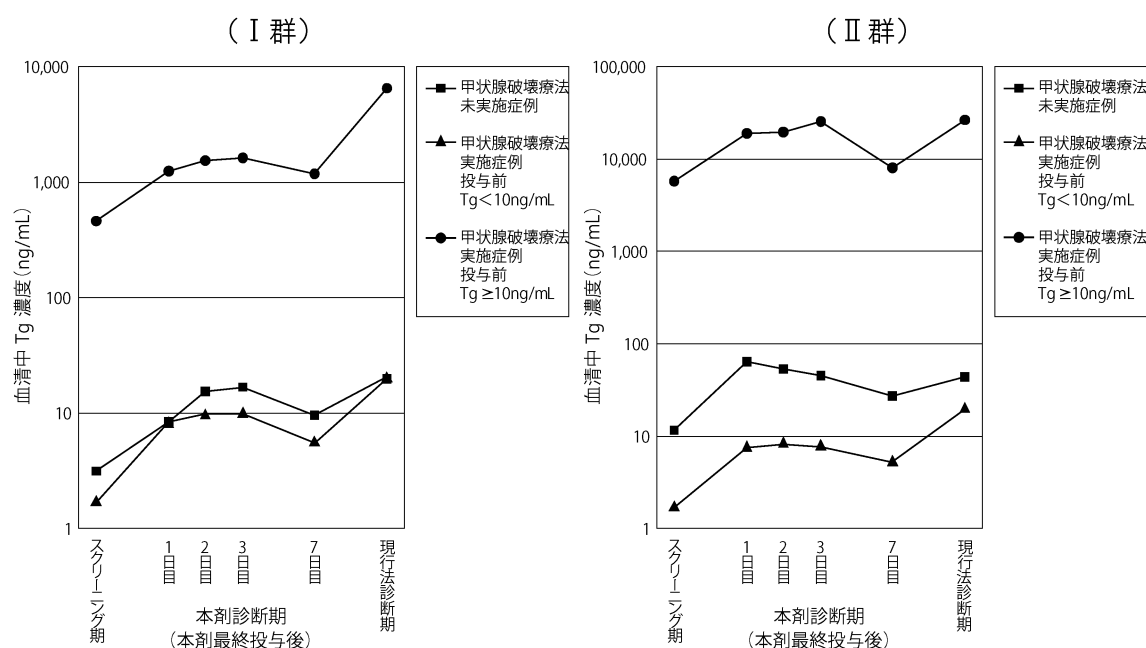
- 8.1 本剤は希少疾病用医薬品であり、甲状腺を全摘又は準全摘術を施行された患者の診断には高い専門性が必要であるため、本項目を設定した。
- 8.2 本剤投与後の Tg 濃度は、一般に、現行法（甲状腺ホルモン投与中止）後の Tg 濃度とは必ずしも相関しないため、本項目を設定した。海外臨床試験における、本剤投与法と甲状腺ホルモン投与中止法の Tg 濃度の変化を表に示した。

症例 (n=113)	本剤投与法（本剤最終投与後）				甲状腺ホルモ ン投与中止法
	1日目 平均±S.D. Median (range)	2日目 平均±S.D. Median (range)	3日目 平均±S.D. Median (range)	7日目 平均±S.D. Median (range)	平均±S.D. Median (range)
甲状腺破壊療法 未実施症例 (n=18)	8.4±17.2 2.2 (1-73)	15.3±31.0 3.3 (1-113)	16.4±31.2 3.9 (1-100)	9.2±13.8 3.6 (1-50)	20.8±42.1 4.0 (1-171)
甲状腺破壊療法 実施症例 投与前 Tg<10ng/mL (n=72)	8.3±22.9 1.2 (1-166)	9.8±23.9 1.5 (1-166)	10.0±21.2 1.2 (1-119)	5.7±11.0 1.4 (1-67)	21.9±40.2 3.4 (1-200)
甲状腺破壊療法 実施症例 投与前 Tg≥10ng/mL (n=23)	1,227±2,314 146 (11-1×10 ⁴)	1,498±3,153 189 (12-14×10 ³)	1,630±3,666 195 (10-17×10 ³)	1,195±2,716 114 (11-12×10 ³)	6,616±19,499 410 (11-87×10 ³)



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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



症例別・診断期別の血清中 Tg 濃度 (ng/mL) の推移

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

8.3 国内臨床試験では、過敏反応と判定された有害事象は認められなかった。

海外臨床試験において、全身性のアレルギー反応は確認されず、発疹 2 例 (中等度 1 例、軽度 1 例)、蕁麻疹 2 例 (中等度 1 例、軽度 1 例) が認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。また、国内及び海外臨床試験において、抗 TSH 抗体産生を示した症例は報告されていない。しかし、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ことから本項目を設定した。

8.4 海外臨床試験において、経過観察された中枢神経系転移を有する患者 55 名中 4 例 (7.3%)

に、本剤投与後 1~3 日の間に急性片麻痺、不全片麻痺もしくは疼痛が発現した。この症状は、脳もしくは脊髄転移部位における局所性浮腫、局所性出血もしくはそのいずれかによるものであった。さらに、それぞれ視神経及び気管周囲野へ転移した患者に対し、本剤投与 24 時間後に急性視覚消失及び気管切開術を要する喉頭浮腫がそれぞれ発現したとの報告もある。また、本剤投与後 12~48 時間以内に突発的で急激な痛みを伴って乳頭癌の増大が生じ、呼吸困難、喘鳴、発声障害の症状を伴ったという報告もある。応急処置としては、副腎皮質ステロイド剤投与が行われている。局所的な腫瘍拡大が生命を危険にさらす可能性がある患者に対しては、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することが推奨されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。）

9.1.2 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。

9.1.3 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。

(解説)

9.1.1 本剤投与後 TSH レベルの上昇により、転移性の甲状腺癌患者では、腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性があるため、本項目を設定した。また、事前の処置についても記載した。

9.1.2 本剤は血清中の甲状腺ホルモン濃度を一過性ではあるが顕著に上昇させることが知られている。従って、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では注意が必要なことから、本項目を設定した。

海外臨床試験において、心疾患の既往歴を有し、甲状腺全摘術を受けていない 77 歳男性が、放射性ヨウ素を用いた診断と治療を目的に 6 日間で計 4 バイアルの本剤投与を受け、最終投与 1 日後に心房細動を起こし、2 日後に心筋梗塞で死亡したという報告がある。この事象は本剤により誘発された甲状腺機能亢進との関連性が考えられた。

9.1.3 以前にウシ甲状腺刺激ホルモン*を投与されたことのある患者では、本剤の投与により過敏症状を起こす可能性があるため、本項目を設定した。

*ウシ甲状腺刺激ホルモン: 1950 年代から、本邦及び欧米において、ウシ TSH (bovine TSH) が臨床適用されたが、ヒト TSH との交叉反応性を有する抗体の産生、全身アレルギー反応などの副作用が相次いで報告されたため、近年ではウシ TSH の使用は中止された。

(2) 腎機能障害患者

9.2 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。

(解説)

9.2 腎機能障害のある患者では、全身シンチグラフィのために使用される放射性ヨウ素 (^{131}I) の排泄が低下して被爆が問題となることから、放射性ヨウ素の服用量について注意喚起している。また、本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響については検討されておらず、国内の臨床試験においても、重篤な腎機能障害患者は投与対象から除外されており、本剤の使用経験に関するデータはない。なお、米国の市販後において、3 例の末期腎不全患者での有害事象報告があ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

り、1例は甲状腺機能亢進症によると考えられる下痢、1例は頭痛、残りの1例は悪心及び発熱を示した。これらの患者では、本剤の排泄が遅く、高いレベルでTSHの血中濃度が延長された影響が考えられたため、本項目を設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

(解説)

9.3 本剤の薬物動態に及ぼす肝機能の影響については検討されておらず、国内及び海外の臨床試験においても、重度の肝機能障害患者は投与対象から除外されており、本剤の使用経験に関するデータはない。また、海外の市販後の使用状況からも肝機能障害患者における有害事象の報告はない。従って、安全性が確立していないため、本項目に設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

投与しないこと。動物での生殖試験は実施されていない。 [2.2 参照]

(解説)

動物での生殖試験は実施されていない。国内及び海外臨床試験においては、妊娠の患者は、投与対象から除外されている。従って、妊娠の安全性は確立していない。

また、本剤投与後、甲状腺癌の検出のため、¹³¹Iを投与する場合がある。

以上のことから妊婦、妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌としている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトの母乳中へ移行するかは不明である。 [2.2 参照]

(解説)

動物での生殖試験は実施されていない。また、本剤がヒトの母乳中へ移行するかは不明である。国内及び海外臨床試験においては、授乳中の患者は、投与対象から除外されている。従って、授乳中の患者の安全性は確立していない。

また、本剤投与後、甲状腺癌の検出のため、¹³¹Iを投与する場合がある。

以上のことから授乳婦への投与は禁忌としている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7 国内臨床試験において 18 歳未満の患者、また海外臨床試験において 16 歳未満の患者は投与対象から除外されている。このため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下している。

(解説)

9.8 診断補助に関する海外臨床試験 2 試験及び国内臨床試験の本剤投与期の副作用の件数の比較を表に示した。海外と国内では症例数の違いがあるため一概に言うことはできないが、年齢 65 歳で区切った場合、大きな差はないと考えられる。

しかし、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、また国内での高齢者における使用経験は少ないため、本剤を高齢者に使用する場合は、副作用発現に特に注意し、慎重に投与すること。

患者分類	海外臨床試験(1) 152 例	海外臨床試験(2)		国内臨床試験 10 例
		2 回投与:117 例	3 回投与:112 例	
年齢:>65 歳	7 件(2/17 例)	4 件(3/9 例)	5 件(4/27 例)	2 件(1/3 例)
年齢:≤65 歳	43 件(30/135 例)	51 件(31/108 例)	39 件(16/85 例)	9 件(6/7 例)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副反応と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%	1%未満	頻度不明
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 ^{注1)} 、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 ^{注2)} 、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) 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、呼吸器徴候及び症状が報告されている。

注2) 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。

副作用発現頻度一覧表

【国内臨床試験での承認時までの集計】

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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【海外臨床試験（診断補助：4試験）の集計】

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

海外における臨床試験 3 例及び一般試験 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、嘔吐及びほてりが発現した。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 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。

13.2 処置

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。

(解説)

海外第 I/II 相試験の用量設定試験において、本剤の 1 回投与量を 0.9mg、1.8mg、2.7mg、3.6mg の 4 通りに設定し、最高 3 回までの筋肉内投与が行われた。過量投与によると考えられる副作用の発現が 3 例報告されている。また投与経路が原因の副作用の発現が 1 例報告されている。

ここで記載した一般臨床試験とは、本剤が承認される前、甲状腺ホルモン剤中断が困難な重症甲状腺癌患者を対象として、医師の要請に基づいて人道上の理由により未承認の本剤を患者に提供した例外的使用プログラムである。その中の本剤との因果関係の否定できなかった 1 例である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルに日本薬局方注射用水 1.2mL を加え溶解する。

異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。

14.1.2 各バイアルは 1 回限りの使用とすること。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。

(解説)

14.1.1 調製前に変色又は異物などが認められた場合は、使用しないこと。

14.1.2 本剤は無菌製剤のため 1 回限りの使用とすること。

14.1.3 「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項を参照

14.2 海外臨床試験において、本剤を静脈内に投与した患者で、重度の嘔吐、発汗が発現したことから、筋肉内注射以外では使用しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

(解説)

15.1.1 国内臨床試験において、本剤の診断法は、甲状腺ホルモン投与中止法と同様に有用であることが示唆されている。しかし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。必要に応じて、甲状腺ホルモン投与中止法の実施も考慮する必要がある。

15.1.2 国内及び海外臨床試験において、抗 Tg 抗体を有する被験者について有効性を解析した結果はない。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であっても、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法の追加実施も考慮する必要がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅹ－1

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	27
	ラット/ SD	筋肉内単回	0.013 0.129 0.643	5M、5F	作用なし	27
	ラット/ SD	筋肉内反復	0.013 0.0065 0.129	10M、10F	作用なし	28
	カニクイ ザル	筋肉内単回	0.003 0.013 0.051	1M、1F	作用なし	29
	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	30
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)	29
	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)	30
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)	29
	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)	30
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)	29
	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)	30

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		引用文献
		雄	雌	
ラット/SD	静脈内、筋肉内	0.643 以上	0.643 以上	27
		0.051 以上	0.051 以上	
カニクイザル	筋肉内	0.051 以上	0.051 以上	29
		0.051 以上	0.051 以上	

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与経路 期間	無毒性量 (mg/kg/日)		引用文献
		雄	雌	
ラット/SD	筋肉内 5 日間	0.129以上	0.129以上	28
カニクイザル	筋肉内 3 日間	0.051以上	0.051以上	30

(3) 遺伝毒性試験

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³¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

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²⁸⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

有効成分：該当しない

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：無

その他の患者向け資材：患者さん用冊子「タイロゲンを用いた検査を受ける患者さんへ」

「タイロゲンを用いたアブレーションを受ける患者さんへ」

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1998年11月30日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タイロゲン [®] 筋注用0.9mg	2008年10月16日	22000AMX02370000	2008年12月12日	2009年1月13日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2012年5月25日

「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・効果追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2020年6月10日

再審査結果内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年間：2008年10月16日～2018年10月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
タイロゲン®筋注用 0.9mg	7990403E1025	7990403E1025	1189315030101	620008566

14. 保険給付上の注意7

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 金井正光 他:臨床検査法提要 (改訂第 30 版) 金原出版 1993 ; p.768-771 [TH_0006]
 - 2) Hershman JM., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972 ; 34(5):814-818 (PMID : 5062451)
[TH_0007]
 - 3) Hays MT., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967 ; 27(11):1540-1549 (PMID : 4169434)
[TH_0008]
 - 4) 宮井 潔:医学のあゆみ 1993 ; 165(4):199 [TH_0009]
 - 5) Catz B., et al.:Cancer 1959 ; 12(2):371-383 (PMID : 13638957) [TH_0010]
 - 6) Sairam MR., et al.:Can. J. Biochem. 1977 ; 55(7):747-754 (PMID : 407991)
[TH_0011]
 - 7) Sairam MR., et al.:Can. J. Biochem. 1977 ; 55(7):755-760 (PMID : 890569)
[TH_0012]
 - 8) Fiddes JC., et al.:Nature 1979 ; 281 (5730):351-356 (PMID : 481597) [TH_0013]
 - 9) Hayashizaki Y., et al.:FEBS Lett. 1985 ; 188 (2):394-400 (PMID : 3839756)
[TH_0014]
 - 10) Tatsumi K., et al.:Gene 1988 ; 73 (2):489-497 (PMID : 3243440) [TH_0015]
 - 11) 野口志郎:B.甲状腺癌. 甲状腺疾患. 最新内科学体系 13.中山書店 1993 ; p.245-256
[TH_0016]
 - 12) Montenegro J., et al.:Am. J. Kidney Dis. 1996 ; 27(2):195-198 (PMID : 8659492)
[TH_0017]
 - 13) Walton KW., et al.:Clin. Sci. 1965 ; 29(2):199-215 (PMID : 5840972) [TH_0018]
 - 14) Crile G Jr.:Cancer 1957 ; 10(6): 1119-1137 (PMID : 13489661) [TH_0019]
 - 15) Soh EY., et al.:Surgery 1996 ; 120(6):944-947 (PMID : 8957478) [TH_0020]
 - 16) Maxon HR 3rd., et al.:Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1990 ; 19(3):685-718
(PMID : 2261912) [TH_0021]
 - 17) 小西淳二 他:核医学 2010 ; 47(4) : 479-496 [TH_0001]
 - 18) Haugen BR., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 ; 84(11):3877-3885
(PMID : 10566623) [TH_0003]
 - 19) Pacini F., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006 ; 91(3):926-932 (PMID : 16384850)
[TH_0004]
 - 20) Elisei R., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009 ; 94(11):4171-4179 (PMID : 19850694)
[TH_0005]
 - 21) Meier CA., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 ; 78(1):188-196 (PMID : 8288703)
[TH_0002]
 - 22) Szkudlinski MW., et al.:Endocrinology 1995 ; 136(8):3325-3330 (PMID : 7628367)
[TH_0023]
 - 23) Ridgway EC., et al.:Endocrinology 1974 ; 95(4):1181-1185 (PMID : 4414652)
[TH_0024]

XI. 文献

- 24) Constant RB., et al.:Endocrinology 1986 ; 119(6):2720-2727 (PMID : 3780548) [TH_0025]
- 25) Levey HA.,et al.:Endocrinology 1958 ; 62(5):677-679 (PMID : 13524188) [TH_0026]
- 26) Beckers C., et al.:Horm. Metab. Res. 1971 ; 3(1):34-36 (PMID : 5128326) [TH_0022]
- 27) 社内資料 ; Acute Intramuscular and Intravenous Toxicity Study with r-TSH in Rats
(2008年10月16日承認、CTD 2.6.2.4) [TH-01]
- 28) 社内資料 ; Acute Repeated Dose Intramuscular Toxicity Study with r-TSH in Rats
(2008年10月16日承認、CTD 2.6.2.4) [TH-02]
- 29) 社内資料 ; Single Dose Intramuscular Pharmacokinetics Study with r-TSH in Monkeys
(2008年10月16日承認、CTD 2.6.2.4) [TH-03]
- 30) 社内資料 ; Repeated Dose Intramuscular Toxicity Study with r-TSH in Monkeys
(2008年10月16日承認、CTD 2.6.2.4) [TH-04]
- 31) 社内資料 ; Bacterial Reverse Mutation Assay (2008年10月16日承認、CTD 2.6.6.4) [TH-05]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

剤形：凍結乾燥注射剤

含量：1.1mg/バイアル

用法・用量：本品1バイアルに注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL（ヒトチロトロピンア
ルフア（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。

世界72の国と地域で販売又は承認（2014年12月時点）

主な国または地域名	承認日	販売名	適応
USA	11/30/1998	Thyrogen	診断補助
	12/14/2007		治療
プエルトリコ	08/10/1999	Thyrogen	診断補助
ブラジル	01/28/2000	Thyrogen	診断補助
	12/11/2006		治療
EU(オランダ、ドイツ、フランス、スペインなど)	03/09/2000	Thyrogen	診断補助
	02/23/2005		治療
イスラエル	04/27/2000	Thyrogen	診断補助
オーストラリア	07/13/2001	Thyrogen	診断補助
	02/23/2006		治療
韓国	12/11/2001	Thyrogen	診断補助
	11/23/2006		治療
カナダ	05/31/2002	Thyrogen	診断補助
台湾	08/19/2003	Thyrogen	診断補助
クウェート	11/13/2003	Thyrogen	診断補助
	03/27/2008		治療
Gulf central committee	03/27/2004	Thyrogen	診断補助
ウクライナ	05/17/2004	Thyrogen	診断補助
	12/01/2005		治療
ヨルダン	11/08/2004	Thyrogen	診断補助
	06/20/2007		治療
メキシコ	11/17/2005	Thyrogen	診断補助
シンガポール	12/27/2005	Thyrogen	診断補助
	10/25/2007		治療
インド	11/03/2006	Thyrogen	診断補助
	04/25/2007		治療
レバノン	12/23/2006	Thyrogen	診断補助
アルゼンチン	01/08/2007	Thyrogen	診断補助・治療
スイス	02/09/2007	Thyrogen	診断補助・治療
香港	10/30/2006	Thyrogen	診断補助
コロンビア	03/21/2007	Thyrogen	診断補助・治療
タイ	05/14/2007	Thyrogen	診断補助・治療
クロアチア	10/22/2007	Thyrogen	診断補助・治療
マレーシア	12/27/2007	Thyrogen	診断補助・治療
トルコ	01/17/2008	Thyrogen	診断補助
セルビア	01/17/2008	Thyrogen	診断補助・治療

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	○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。
用法及び用量	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 1 mL (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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

(Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) B2 (2021 年 4 月)

<参考>

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国及び欧州の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書 (2020 年 3 月現在)

Risk Summary

THYROGEN may be used in combination with radioiodine (RAI). If THYROGEN is administered with RAI, the combination regimen is contraindicated in pregnant women because fetal exposure to RAI can lead to neonatal hypothyroidism, which in some cases is severe and irreversible. Refer to the RAI prescribing information for more information on use during pregnancy.

Available data from case reports and postmarketing experience with THYROGEN use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted with THYROGEN.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

XII. 参考資料

欧州添付文書（2025年2月現在）

Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with Thyrogen.

It is not known whether Thyrogen can cause foetal harm when administered to a pregnant woman or whether Thyrogen can affect reproductive capacity.

Thyrogen in combination with diagnostic radioiodine whole body scintigraphy is contraindicated in pregnancy (see section 4.3), because of the consequent exposure of the foetus to a high dose of radioactive material.

Breast-feeding

It is unknown whether thyrotropin alfa /metabolites are excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Thyrogen should not be used during breast-feeding.

Fertility

It is not known whether Thyrogen can affect fertility in humans.

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.5 妊婦

投与しないこと。動物での生殖試験は実施されていない。 [2.2参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトの母乳中へ移行するかは不明である。 [2.2参照]

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児への投与に関する内容は以下のとおりである。

米国添付文書（2020年3月現在）

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

欧州添付文書（2025年2月現在）

Children

Due to a lack of data on the use of Thyrogen in children, Thyrogen should be given to children only in exceptional circumstances.

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料については、患者向け資料と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

下記の QR コードよりアクセス可能。



