

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タイロゲン筋注用 0.9mg
[一 般 名] ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 佐藤製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 9 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

本剤は希少疾病用医薬品であり国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 20 年 8 月 21 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] サイロゲン筋注用 0.9mg (タイロゲン筋注用 0.9mg に変更予定)
[一般名] ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 9 月 21 日 (製造販売承認申請)
[剤型・含量] 1 バイアル中、ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 1.1mg 含有する凍結乾燥製剤
[申請区分] 医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]

構造式： α サブユニット (N 末端がアラニンで始まる 92 個又はアスパラギン酸で始まる 90 個のアミノ酸) と β サブユニット (N 末端のフェニルアラニンから始まり、110 個、112 個、113 個、115 個、116 個又は 118 個のアミノ酸) 及び糖鎖構造から構成 (図 1 及び図 2 参照)

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	23,700
糖鎖部分計算値	16,300

化学名：

(日本名) ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)

(英名) Thyrotropin human alfa (genetical recombination)

本質：

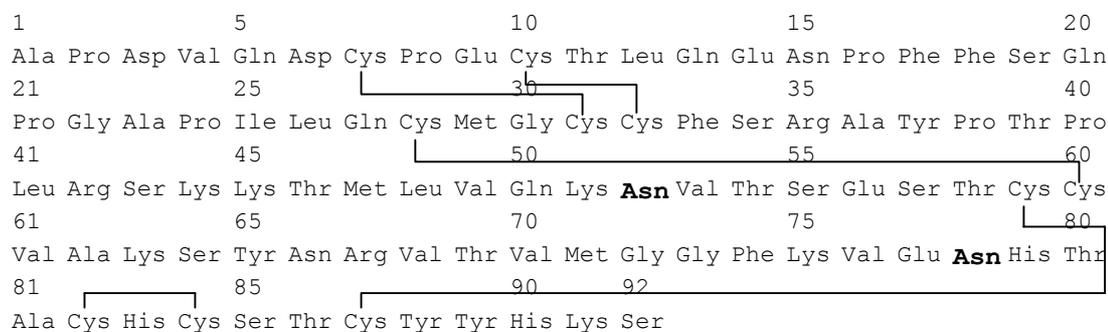
(日本名) ヒト下垂体細胞に由来するヒト TSH-cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 210 個のアミノ酸残基 ($C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$; 分子量: 23,708) からなる糖たん白質 (分子量: 約 40,000)

(英名) glycoprotein (molecular weight : ca, 40,000) consisting of 210 amino acid residues ($C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$; molecular weight:23,708), produced in Chinese hamster ovary cells by expression of a human thyroid stimulating hormone-cDNA derived from human pituitary gland

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 8 年 4 月 1 日指定)
[審査担当部] 新薬審査第二部

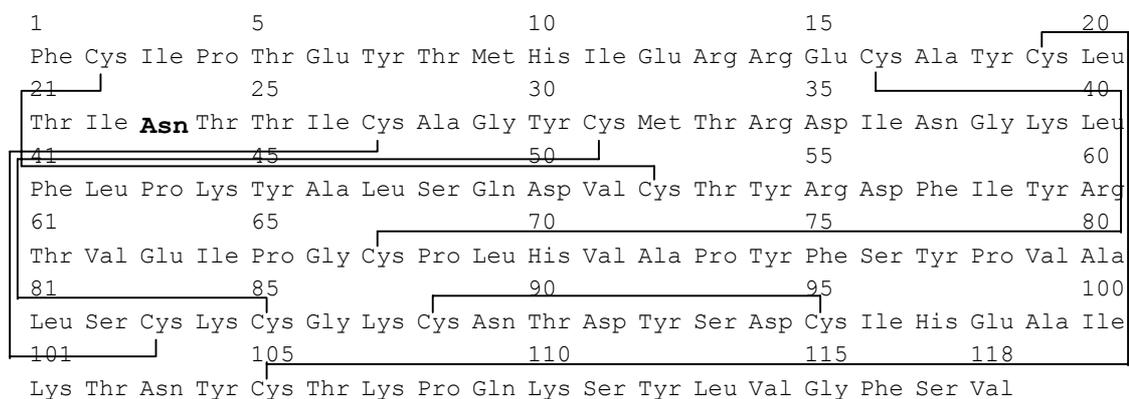
図1 rhTSH α サブユニット及び β サブユニットの全アミノ酸配列

α サブユニット



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



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。

審査結果

平成 20 年 8 月 21 日

[販 売 名] サイロゲン筋注用 0.9mg (タイロゲン筋注用 0.9mg に変更予定)
[一 般 名] ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 9 月 21 日 (製造販売承認申請)

[審査結果]

有効性については、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目である全身シンチグラムの評価に関して、症例数は限られているものの、海外臨床試験と同様の有効性が示唆されたことから、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対する有効性は示されたと考える。また、本剤を用いた Tg 試験についても、海外第Ⅲ相試験において有効性は示されたと考える。

安全性については、国内及び海外の臨床試験において、特段問題となる有害事象は認められておらず、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな問題はないと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

【効能・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

【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。

【承認条件】

本剤は希少疾病用医薬品であり国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 23 日

I. 申請品目

- [販売名] サイロゲン筋注用 0.9mg
[一般名] ヒトチロトロピン アルファ
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 9 月 21 日 (製造販売承認申請)
[剤型・含量] 1 バイアル中、ヒトチロトロピン アルファを 1.1mg 含有する凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果] 分化型甲状腺癌で甲状腺摘出手術を施行された患者の経過観察における、放射性ヨウ素シンチグラフィー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
[申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

サイロゲン筋注用 0.9mg (本剤) は、Genzyme Corporation (米国) により開発された遺伝子組換え型ヒト甲状腺刺激ホルモン (ヒトチロトロピン アルファ、recombinant human thyroid stimulating hormone 以下、rhTSH) で、ヒト甲状腺刺激ホルモン (TSH) -cDNA をチャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させて産生される糖たん白質である。現在、甲状腺摘出患者の甲状腺癌の再発や転移を診断する方法として、放射性ヨウ素画像診断 (シンチグラフィー) 及びサイログロブリン (thyroglobulin 以下、Tg) 試験がある。甲状腺全摘患者では、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、通常は合成甲状腺ホルモン剤 (チロキシシン (T₄) 又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。そのため甲状腺全摘後の患者の場合、現在は、シンチグラフィー及び Tg 試験に先立ち、合成甲状腺ホルモン剤の投与を 2 週間以上中断し、内因性 TSH の分泌を促進して甲状腺癌細胞を刺激することにより検査の感度を高める方法をとることがあるが、その結果、甲状腺機能低下症状が発現することが患者にとっては大きな苦痛となっている。したがって、医療現場においては甲状腺機能低下症状を引き起こさず、かつ短期間で甲状腺癌の再発や転移を診断できる方法が望まれており、甲状腺ホルモン服用を中止せずにシンチグラフィー及び Tg 試験が可能となる診断補助薬を臨床現場に提供する意義は大きいと考え、本剤の開発に着手したと申請者は説明している。

本剤は、海外で非臨床試験が実施され、臨床試験として第 I/II 相試験 2 試験、第 III 相試験 2 試験等が実施されている。国内では、1996 年に希少疾病用医薬品の指定を受け、20 年より佐藤製薬株式会社により第 III 相試験が実施された。

本剤は 2008 年 7 月現在、米国、欧州等の 51 カ国で承認されている。本邦では、本剤の同種同効品は市販されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

rhTSH は、ヒトチロトロピン アルファ (hTSH) をコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 (CHO hTSH3-7-17 株) から産生される 210 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₉H₁₆₀₂N₂₇₄O₃₀₇S₂₇; 23,708Da) からなる糖たん白質 (約 40,000Da) である。

(1) 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

hTSH α サブユニットの cDNA は、ヒト絨毛癌細胞株 BeWo の RNA から作製され、これを [] に組み込むことにより、 [] cDNA が作製された。hTSH β サブユニットの DNA は、 [] から分離精製され、これを [] に組み込むことにより、 [] が作製された。

[] cDNA 及び [] は、リン酸カルシウム沈降法により CHO 細胞 ([] 株) に導入され、メトトレキサート (MTX) による選択を経て CHO [] 株が選択された。更に、限外希釈法によるクローニングを経て、rhTSH の生産性、細胞の安定性及び増殖能を指標に、 [] 株が選択された。この CHO 細胞株を種細胞とし、増殖培地 2 ([] 培地、 [] %ウシ胎児血清 (FBS; 米国産)) で培養することでマスターセルバンク (MCB; 1591-00 Lot 0057) が調製され、MCB を増殖培地 2 で培養することで、ワーキングセルバンク (WCB; Lot F0062) が調製された。なお、現在は、MCB を増殖培地 3 ([] 培地、 [] %ドナーウシ血清 (DBS; ニューージーランド産)) で培養することで調製された WCB (Lot 04TP026) が用いられている。今後作製される WCB も、増殖培地 3 で培養される。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及びハーベスト工程の最終日 ([] 日目) の細胞 (EOP) について特性解析及び純度試験が行われ (表 1、表 2)、特性解析結果から、調製された細胞株は設計された核酸配列を有するプラスミドを保持し、製造期間中安定して rhTSH を発現することが確認された。

表 1 セルバンク等における特性解析試験一覧

試験項目	試験方法	結果		
		MCB	WCB	EOP
rhTSH α サブユニット DNA のコピー数	ハイブリダイゼーション法	約 [] コピー/細胞	約 [] コピー/細胞	約 [] コピー/細胞
rhTSH β サブユニット DNA のコピー数	ハイブリダイゼーション法	約 [] コピー/細胞	約 [] コピー/細胞	約 [] コピー/細胞
rhTSH α サブユニット挿入 DNA パターンの解析	サザンプロット法	理論と一致したバンドが確認された。	理論と一致したバンドが確認された。	理論と一致したバンドに加えて付加的なバンドが確認された。
rhTSH β サブユニット挿入 DNA パターンの解析	サザンプロット法	理論と一致したバンドに加えて付加的なバンドが確認された。	理論と一致したバンドに加えて付加的なバンドが確認された。	理論と一致したバンドに加えて付加的なバンドが確認された。
rhTSH の DNA 塩基配列	塩基配列解析法	期待される塩基配列と一致した。	NT	期待される塩基配列と一致した。
rhTSH の mRNA の完全性解析	ノザンプロット法	[] サブユニット、 [] サブユニットともに理論値と一致したバンドが確認された	[] サブユニット、 [] サブユニットともに理論値と一致したバンドが確認された	[] サブユニットは MCB、WCB と一致したが、 [] サブユニットでは MCB、WCB と比べて低分子のバンドも確認された。

細胞培養の確認	染色体数及び異常染色体の測定	染色体異常は■%であった。	NT	NT
アイソザイム解析	アイソザイムパターンの評価	CHO 細胞由来と一致した。	NT	NT
発現たん白質の解析	ウエスタンブロット法	rhTSH の発現を確認した。	NT	NT
造腫瘍性	ヌードマウス皮下投与時の結節形成評価	造腫瘍性が認められた。	NT	NT

NT：実施せず^a

表 2 セルバンク等における純度試験一覧

試験項目		結果			
		MCB	WCB	EOP	
無菌試験		陰性	陰性	NT	
真菌		NT	陰性	NT	
マイコプラズマ否定試験		陰性	陰性	陰性	
ウイルス試験	レトロウイルス試験	電子顕微鏡観察	陽性 (細胞質内■粒子)	NT	
		逆転写酵素試験	陰性	NT	
		拡張 S ^L 試験	陰性	NT	
		拡張 XC プラーク試験	陰性	NT	
		細胞の前培養逆転写及び S ^L 試験 (ミンク肺細胞使用)	NT	NT	
		細胞の前培養逆転写及び S ^L 試験 (ヒト横紋筋細胞使用)	NT	NT	
	ウ非内性ウイルス試験	IUDR 感受性レトロウイルス試験	NT	NT	陰性
		<i>in vitro</i> ウイルス混入試験 ¹	陰性	NT	陰性
		<i>in vivo</i> 不顕性ウイルス試験 ²	陰性	NT	陰性
		<i>in vivo</i> ハムスターウイルス試験 ³	陰性	NT	陰性
		<i>in vivo</i> マウスウイルス試験 ⁴	陰性	NT	陰性
		<i>in vivo</i> ウシウイルス試験 ⁵	陰性	NT	陰性

NT：実施せず^a

¹*in vitro* ウイルス混入試験：被験細胞及び指標細胞 (MRC-5、Vero、HeLa 及び Swiss マウス胎児繊維芽細胞) を使用し細胞変性及び赤血球凝集について評価した。

²*in vivo* 不顕性ウイルス試験：成体マウス、乳飲みマウス、モルモット及び孵化鶏卵に被験細胞を接種し、生存能及び細胞変性を評価した。

³*in vivo* ハムスターウイルス試験：ハムスターウイルス (Lymphocytic Choriomeningitis (LCM)、Pneumonia Virus of Mice、Reovirus Type3、Sendai Virus、SV5) に対する抗体の有無を評価した。

⁴*in vivo* マウスウイルス試験：マウスウイルス (Ectromelia、GDV II、Lymphocytic Choriomeningitis Virus、Hantaan Virus、Minute Virus of Mice、Mouse Adenovirus、Mouse Hepatitis Virus (MHV)、Polyoma Virus、Reovirus Type3、Sendai Virus、Epizootic Diarrhea of Infant Mice (EDIM)、Mouse Salivary Gland Virus (MCMV)、Murine K Virus、Mouse Thymic Virus (MTV)、Lactic Dehydrogenase Virus (LDHV) Pneumonia Virus of Mice (PVM)) に対する抗体の有無を評価した。

⁵*in vivo* ウシウイルス試験：ウシ鼻 (甲) 介細胞に被験細胞浮遊液又はウシウイルス (IBR、BVDV、BAV3、BPV 及び PI3) を接種し、ウイルスに由来する細胞変性効果を評価した。また、免疫蛍光染色法で汚染を評価した。

試験を行った範囲では、MCB では細菌、マイコプラズマ及びウイルス、WCB では細菌、真菌及びマイコプラズマ、EOP ではマイコプラズマ及びウイルスによる汚染は認められなかった。

セルバンクの安定性を確認するために、MCB の保存中、細胞数測定、細胞生存率測定、マイコプラズマ否定試験及び無菌試験を■年に■度実施する。また、rhTSH の製造のために WCB を解凍するとき、細胞数測定及び細胞生存率測定を実施する。

MCB の更新は、現行のセルバンクの作製方法に準じる。MCB は、危険分散のために 2 か所に保存されているが、これらの MCB が完全に失われた場合には、以下の優先順位で MCB を再調製する。

- ① 現在の WCB を用いて新しい MCB を調製する
- ② ■■■■■ に保管されている WCB を用いて新しい MCB を調製する
- ③ ■■■■■ の貯蔵バイアルを用いて新しい MCB を調製する
- ④ 種細胞を再樹立し、これより新しい MCB を調製する

WCB については、在庫が■■■か月未満となった場合に MCB から新たに WCB を調製する。再調製時の調製方法は現時点における WCB の調製方法と同じであり、調製時に細胞数測定及び細胞生

存率測定並びに WCB の特性解析及び純度試験を行う。なお、WCB は通常の使用頻度で約■■～■■年に■■回調製される。

3) 製造工程

rhTSH の製造工程（Genzyme Corporation で製造）は、以下の通りである。

ワーキングセルバンク (WCB)

ワーキングセルバンク (WCB) 1 バイアル

細胞培養工程

- ステップ 1 (● mL ● 培養)
培養容量: ● mL
培地組成: 増殖培地 3 (● 培地、● %DBS)
- ステップ 2 (● L ● 培養)
培養容量: ● mL
培地組成: 増殖培地 3
- ステップ 2 (任意、● L ● 培養)
培養容量: ● mL
培地組成: 増殖培地 3
- ステップ 3 (× L ● 培養)
培養容量: ● L
培地組成: 増殖培地 4 (● 培地、● %DBS、● % ●)
- ステップ 4 (× L ● 培養)
培養容量: ● L
培地組成: 増殖培地 4
- ステップ 5 (● フェーズ、● L バイオリアクター培養)
培養容量: ● L
培地組成: 増殖培地 4、リン酸緩衝液
工程内管理試験: マイコプラズマ否定試験
- ステップ 6 (● フェーズ、● L バイオリアクター培養)
培養容量: ● L
培地組成: 生産培地 (● 培地、● % ● (●))

ハーベスト工程

容量: 約 ● L × ● (● ~ ● 日目)
培養液: 生産培地 (●)
工程内管理試験: ①エンドトキシン、②rhTSH 量、③バイオバーデン

精製工程 1

フィルター: ● 膜 (孔径 < ● μm)

精製工程 2 (● イオン交換クロマトグラフィー)

樹脂: ●
工程内管理試験: エンドトキシン

精製工程 3 (● アフィニティークロマトグラフィー)

樹脂: ●
工程内管理試験: エンドトキシン

精製工程 4 (● クロマトグラフィー)

樹脂: ●
工程内管理試験: ①エンドトキシン、②宿主細胞由来たん白質

精製工程 5 (● イオン交換クロマトグラフィー)

樹脂: ●
工程内管理試験: エンドトキシン

精製工程 6 (● イオン交換クロマトグラフィー)

樹脂: ●
工程内管理試験: エンドトキシン

原薬調製工程

フィルター: ● ろ過メンブレン (分画分子量 ● kDa)

原薬

■ は重要工程を示す。

rhTSH 原薬の製造工程については、以下のプロセスバリデーションがなされている。

培養工程のプロセスバリデーションとして、培養工程ステップ 5 からハーベスト工程までの細胞濃度、■ L バイオリアクター中の温度、回転数、pH 及び圧力が評価されている。これらにより、■ L バイオリアクターにおける連続培養工程条件が安定であることが示された。また、ハーベスト工程のプロセスバリデーションとして、rhTSH 含量、エンドトキシン及びバイオーバーデンが評価され、安定してハーベストされていること及び細菌による汚染が無いことが確認された。

精製工程については、製造工程由来不純物（宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン及びバジレンブルー色素）及び目的物質由来不純物（酸化体及び脱アミド体）を恒常的に一定以下に管理できることが確認された。

中間体の保存期間として、ハーベスト液、■ イオン交換カラム（精製工程 2）溶出液、■ アフイニティーカラム（精製工程 3）溶出液、■ クロマトカラム（精製工程 4）溶出液、■ イオン交換カラム（精製工程 5）溶出液及び■ イオン交換カラム（精製工程 6）溶出液を ■～■ °C で保存した場合、それぞれ ■、■、■、■、■、■ 日まで安定であるとされた。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

MCB 調製時に用いられる増殖培地 2 には FBS（米国産ウシ由来）が含まれており、細胞剥離にはブタ由来トリプシンが用いられた。WCB 調製時に用いられた増殖培地 2 には FBS が含まれており、細胞剥離にはトリプシン（ブタ由来）が用いられた。なお、現行及び今後の WCB の調製及び細胞培養工程のステップ 1～5 では、増殖培地 3 及び増殖培地 4 に DBS（ニュージーランド産ウシ由来）が含まれている。また、細胞培養工程（ステップ 5 及び 6）及びハーベスト工程では、担体として ■ マイクロキャリア（ブタ由来）が用いられる。

樹立した MCB、WCB 及び EOP において外来性及び内在性の感染性物質に対する純度試験が実施され、宿主となる CHO 細胞は、試験を行った範囲で確認可能な感染性物質による汚染がないことが確認されている（「2）セルバンクの性質及び管理」参照）。

精製工程におけるウイルスクリアランス能は、ICH-Q5A（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について）を参考に、異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、パラインフルエンザウイルスタイプ 3（PI-3）、レオウイルスタイプ 3（Reo-3）及びシミアンウイルス 40（SV40）の 4 種を用いて、表 3 に示す 4 工程が評価された。評価されたウイルスの総クリアランス指数から、精製工程において広範なウイルスを除去できることが示された。

表 3 ウイルスクリアランスの工程評価一覧表

工程	クリアランス効率 (LRV)			
	XMuLV ¹	PI-3 ²	Reo-3 ³	SV40 ⁴
■イオン交換カラム (精製工程 2)	■	■	■	■
■アフィニティーカラム (精製工程 3)	■	■	■	■
■クロマトカラム (精製工程 4)	■	■	■	■
■イオン交換カラム (精製工程 6)	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>11.5	11.0	>9.9	>11.8

¹Xenotropic Murine Leukemia Virus ²Parainfluenza Virus Type 3 ³Reovirus Type 3 ⁴Simian Virus 40

5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の製造規模及び細胞培養工程は、非臨床試験開始時より変更されていない。一方、精製工程については、第 I/II 相臨床試験 (TSH-0601 試験) 時に、精製工程 2 にイオン交換カラム、精製工程 3 にアフィニティーカラム、精製工程 4 にイオン交換カラム、精製工程 5 にゲルろ過カラムを設定していた (製造方法 A) が、第 III 相臨床試験 (TSH-0601 試験) 以降は、精製工程 2 にイオン交換カラム、精製工程 3 にアフィニティーカラム、精製工程 4 にクロマトカラム、精製工程 5 にイオン交換カラム、精製工程 6 にイオン交換カラムを用いる工程に変更された (製造方法 B)。また、第 III 相臨床試験 (TSH-0101 試験) 以降では、原薬調製工程の変更により、原薬中の rhTSH 濃度が 3.6mg/mL から 0.9mg/mL に変更された (製造方法 C)。

製造方法 A から製造方法 B への変更時には、各製造方法で製造された製剤について、規格試験が行われ、製造方法 A 及び B で製造された製剤が同等/同質であることが確認された。試験項目は、凍結乾燥時については、性状、再溶解時間及び水分含量が実施された。また、再溶解後については、性状、pH、浸透圧、純度試験 (SDS-PAGE 及び重合体)、添加剤含量 (D-マンニトール、ナトリウムイオン、リン酸塩及び塩化物)、無菌試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、定量試験 (総たん白質) 及び生物活性試験 (*in vitro* 比活性 (ウシ甲状腺膜法)) が実施された。また、製造方法 B から製造方法 C への変更時には、生物学的同等性試験 (TSH-0301 試験) が実施され、製造方法 B 及び C で製造された製剤が同等/同質であることが確認された。

(2) 原薬

1) 構造・組成

rhTSH の特性解析として、ペプチドマップ、アミノ酸組成、末端アミノ酸配列の検討によりたん白質の一次構造が決定され、ジスルフィド結合解析及び円偏光二色性分析により高次構造が示された。また、糖については、単糖組成及び糖鎖構造が示された。また、物理的・化学的手法により、rhTSH の分子量、電荷等が解析され、生物活性が *in vitro* 及び *in vivo* 試験により測定された。不純物については、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物が解析された。

①ペプチドマップ

還元アルキル化した後にトリプシン分解して LC/MS で分析したところ、得られた断片ペプチドの質量の実測値は、理論値と一致した。

②アミノ酸組成

アミノ酸組成は、cDNA 配列及びトリプシン切断部位から推定される理論配列から導かれるものと一致した。

③末端アミノ酸分析 (N 末端アミノ酸配列及び C 末端アミノ酸配列)

N 末端アミノ酸配列については、 α サブユニットでは完全長 (97%) のほか、完全長からアミノ酸が 2 残基脱落したものが確認された。 β サブユニットは 100% 完全長であった。

C 末端アミノ酸配列については、 α サブユニットのトリプシン分解の結果、C 末端 Ser1 残基のみからなる断片が生成し、ペプチドマップでは解析できなかった。しかし、TSH の α サブユニットの C 末端アミノ酸が 1 アミノ酸残基でも減少すると生物活性が低下 (Mol Endocrinol 8:948-958, 1995) することが報告されているため、 α サブユニットの C 末端アミノ酸配列は完全長であるとされた。

β サブユニットでは完全長のほか、完全長からアミノ酸が 2、3、5、6、8 残基脱落した分子種が確認された。これらの割合は、ロット間で変動があり不均一であったが、 β サブユニットの C 末端 8 アミノ酸残基は、生物活性に影響を与えないことが報告されている (Mol Endocrinol 8:948-958, 1995, Thyroid 13:1091-1101, 2003)。したがって、C 末端アミノ酸配列の不均一性は rhTSH の活性に影響を与えないと考えられた。

④スルホヒドリル基及びジスルフィド結合

cDNA より推定されるアミノ酸配列より、 α サブユニットに 10 か所、 β サブユニットに 12 か所の Cys 残基が確認された。全ての Cys 残基はジスルフィド結合を形成している。

α サブユニットにおけるジスルフィド結合の配置は、rhTSH と共通の α サブユニットを有するヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) で明らかにされており (Cys⁷-Cys³¹、Cys¹⁰-Cys³²、Cys²⁸-Cys⁶⁰、Cys⁵⁹-Cys⁸⁷、Cys⁸²-Cys⁸⁴)、rhTSH も同じ位置にジスルフィド結合を形成すると推定された。

β サブユニットは多くの酵素や化学的な分解に対して抵抗性を示すため、ジスルフィド結合部位を明らかにすることは現行の技術では不可能であるが、hCG の β サブユニット (rhTSH の β サブユニットのアミノ酸配列と、アミノ酸レベルで 44% の相同性を有し、かつジスルフィド結合部位が決定されている) とのアミノ酸配列比較により、ジスルフィド結合の位置が推定された (Cys²-Cys⁵²、Cys¹⁶-Cys⁶⁷、Cys¹⁹-Cys¹⁰⁵、Cys²⁷-Cys⁸³、Cys³¹-Cys⁸⁵、Cys⁸⁸-Cys⁹⁵)。

⑤糖組成分析

rhTSH 及び phTSH の α サブユニット及び β サブユニットの単糖類組成を測定したところ、phTSH と比較して rhTSH では N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) 及びガラクトース (Gal) が多かった。また、phTSH では糖鎖の末端に硫酸化された GalNAc とシアル酸化された Gal を有する (Green ED *et al.*, *J Biol Chem* 263: 25-35, 1988; Green ED *et al.*, *J Biol Chem* 263: 36-44, 1988) が、rhTSH の糖鎖の末端はシアル酸化された Gal のみであった。

⑥糖鎖構造解析

還元アルキル化した α サブユニットをトリプシンで消化し、RP-HPLC で分離することにより、Asn⁵² 及び Asn⁷⁸ に糖鎖が付加していることが示された。また、 β サブユニットをトリプシンで消化し、LC/MS で分析することにより、Asn²³ に糖鎖が付加していることが推定された。付加糖鎖位置の解析を行う際に用いたペプチドマップ法で分離した α サブユニットの Asn⁵² 及び Asn⁷⁸ を含むペプチド断片並びに β サブユニットから、自動ヒドラジン分解法で糖鎖を遊離し、FACE で遊離した糖鎖が解析された。更に、FACE により得られた各バンドを α -フコシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ及

びβ-ヘキソミニダーゼで消化して糖鎖配列を解析したところ、rhTSHは主として2分岐及び3分岐型糖鎖を有することが明らかにされた。また、HPAEC-PADで6種類の糖鎖を検出したところ、同様にrhTSHの糖鎖は2分岐及び3分岐型であることが示された。

⑦物理的・化学的性質

等電点（等電点電気泳動（IEF））、SDS-PAGE（還元及び非還元）、LC/MS、液体クロマトグラム（逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC-HPLC））及び高次構造（円偏光二色性）が検討された。

IEFの結果、pI [] から [] の間に複数のバンドが認められた。また、SDS-PAGE（還元）の結果、rhTSHαサブユニット及びβサブユニットのバンドがそれぞれ約 [] kDa 及び約 [] kDa に認められた。RP-HPLC及びSEC-HPLCの結果、確認されたピークは単一であった。また、円偏光二色性分析の結果はphTSHの分析結果（J Biol Chem 248:7930-7937, 1973）と同様であり、rhTSHはβシート構造を有し、Trp残基を持たないことが示された。

⑧生物学的性質

ウシ甲状腺ミクロソーム分画にrhTSH及びATPを添加した結果、cAMP産生量の濃度依存的な増加が認められた。また、T₃を予め投与してT₄を抑制したマウスにrhTSHを投与した結果、用量依存的に血中のT₄が増加することが示された。

⑨不純物

i) 目的物質由来不純物

RP-HPLC法によりMet⁷¹が酸化された酸化体及びアスパラギンが脱アミド化された脱アミド体が検出された。酸化体は [] %以下、脱アミド体は [] %未満であった。

ii) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来DNA、エンドトキシン、エチレングリコール及びバジレンブルー色素が測定された。宿主細胞由来たん白質量は [] ng/mg rhTSH以下、DNA量は [] pg/mg rhTSH以下、エンドトキシンは [] EU/mL以下であり、エチレングリコール、バジレンブルー色素は検出限界値未満であった。なお、宿主細胞由来たん白質の測定方法は当初IDCP-ELISA法であり、 [] ng/mg rhTSH以下に管理されていた。2004年7月よりPI-ELISA法に変更され、新測定法で宿主細胞由来たん白質が [] ng/mg rhTSH以下であることが確認された。

2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ペプチドマップ）、糖組成及び糖鎖構造（シアル酸、フコース、GlcNAc、ガラクトース及びマンノース）、純度試験（SDS-PAGE、RP-HPLC、宿主細胞由来たん白質及び酸化体）、残留溶媒（エチレングリコール）、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン及び定量試験（総たん白質及びrhTSH含量）が設定された。

3) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、実生産スケール原薬4ロットを用いて実施された。小規模の非発熱性セラミックで栓栓したガラス容器（ [] mL容）で [] ~ [] °C、 [] 日間保存した試料について、性状、pH、糖組成及び糖鎖構造（シアル酸、フコース、GlcNAc、ガラクトース及びマンノース）、純度試験（SDS-PAGE及び重合体）、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン、定量試験（総たん白質及び

rhTSH 含量) が設定された。なお、加速及び苛酷試験は実施されていない。

安定性試験の結果、原薬は、暗所、 $\blacksquare \sim \blacksquare^\circ\text{C}$ で \blacksquare 日まで保存可能とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤は、有効成分 rhTSH を 1 バイアルあたり 1.1mg 含有する凍結乾燥製剤である。安定剤として D-マンニトール (36mg)、等張化剤として塩化ナトリウム (2.4mg)、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム・一水和物 (1.4mg) 及びリン酸水素二ナトリウム・七水和物 (3.7mg) が用いられた。また、注射用水 (1.2mL) が溶剤として添付される。

第 I/II 相試験 (TSH \blacksquare -0601 及び TSH \blacksquare -0301 試験) 及び第 III 相試験 (TSH \blacksquare -0601 試験) に用いた製剤の添加剤の処方は実生産製剤と同一であるが、rhTSH を 4.3mg 含有する点が実生産製剤と異なる。第 I/II 相試験の一部 (TSH \blacksquare -0301 試験) では、rhTSH 4.3mg 含有製剤と実生産製剤と同一処方の製剤が併用され、第 III 相試験 (TSH \blacksquare -0101 試験及び SKG \blacksquare -01 試験) で用いた製剤は実生産製剤の処方と同一であった。

2) 製剤化工程

原薬に $\blacksquare\%$ w/w \blacksquare を添加し rhTSH が 0.9mg/mL になるように調製し、これをフィルター (孔径 $\blacksquare\mu\text{m}$) でろ過し、製剤化原薬とする。製剤化原薬はステンレススチール製容器中で $\blacksquare \sim \blacksquare^\circ\text{C}$ 、最大 \blacksquare 週間、又はポリプロピレン容器中で $\blacksquare^\circ\text{C}$ 以下で最大 \blacksquare か月保存される。なお、製剤化原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、浸透圧、純度試験 (IEF 及び解離サブユニット)、添加剤含量 (\blacksquare)、バイオバーデン、エンドトキシン、定量試験 (総たん白質) 及び生物活性試験 (*in vitro* 比活性 (Cell Based Assay)) が設定されている。

製剤化原薬を融解後、 \blacksquare フィルター (孔径 $\blacksquare\mu\text{m}$) で滅菌ろ過し、ガラスバイアルに充填する。ゴム栓を半打栓して凍結乾燥した後に、完全に打栓してプラスチックキャップ及びアルミニウムクリンプシールでバイアルを密封する。ゴム栓はシリコンゴムが用いられ、バイアルは日局注射剤用ガラス容器試験法に適合する。

無菌ろ過・充填工程及び凍結乾燥工程が重要工程とされ、無菌ろ過工程・充填工程では製剤化原薬に対するバイオバーデン、フィルター使用前後の気泡発生試験、充填量の均一性及び充填時間が工程内管理試験項目に設定されている。また、凍結乾燥工程では、凍結乾燥機について、バイアル装填時の棚温度、凍結時の棚温度、窒素ガスでの保持真空度、棚温度の $\blacksquare^\circ\text{C} \pm \blacksquare^\circ\text{C}$ への到達時間及び凍結乾燥機のフィルターの完全性試験が工程内管理試験項目に設定されている。

3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、凍結乾燥時の性状、再溶解時間、水分含量及び製剤均一性試験、並びに再溶解後の性状、pH、純度試験 (重合体)、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量試験 (総たん白質) 及び生物活性試験 (*in vitro* 比活性 (Cell Based Assay)) が設定されている。

4) 製剤の安定性

長期保存試験 (2~8°C、36 か月) は、小 \ast 、中 \ast 、大 \ast 、特大 \ast バイアル製造スケールの製剤それ

ぞれ 3、3、9、3 ロットを用いて実施された。なお、実生産スケールは特大^{*}バイアル製造スケールであるが、実生産スケール製剤の長期保存試験成績は 18 か月までしか提出されていない。凍結乾燥時の製剤について性状、再溶解時間、水分含量及び残存酸素量が、再溶解後の製剤について性状、pH、糖組成及び糖鎖構造（シアル酸、フコース、GlcNAc、ガラクトース及びマンノース）、純度試験（SDS-PAGE、RP-HPLC、解離サブユニット、重合体、酸化体及び脱アミド体）、添加剤含量（D-マンニトール、ナトリウムイオン、リン酸塩及び塩化物）、無菌試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、定量試験（総たん白質及び rhTSH 含量）及び生物活性試験（*in vitro* 比活性（ウシ甲状腺膜法及び Cell Based Assay）及び *in vivo* 比活性（マウスバイオアッセイ法））が検討された。

加速試験（23～27℃、24 か月）は小^{*}バイアルスケール 3 ロットを用いて実施され、凍結乾燥時の製剤について性状、再溶解時間及び水分含量が、再溶解後の製剤について性状、pH、糖組成及び糖鎖構造（シアル酸）、純度試験（RP-HPLC 及び重合体）、無菌試験、エンドトキシン、不溶性微粒子試験、定量試験（総たん白質及び rhTSH 含量）及び生物活性試験（*in vitro* 比活性（ウシ甲状腺膜法））が検討された。

長期保存試験において、いずれの試料も保存期間中顕著な変化は認められなかった（機構注：ただし、試験に用いられた全てのロットで、わずかではあるが経時的に残存酸素量の増加（36 か月換算で 1%程度）が認められている）。加速試験では、試験開始時と比較して重合体が増加した。

以上の結果から、製剤の有効期間は、2～8℃で保存するとき 36 か月とされた。

本剤溶解後の安定性について

注射用水 1.2mL に再溶解された製剤の安定性試験は、小^{*}バイアルスケール 3 ロット（21～23 か月保存）を用いて実施され、2～8℃及び 28～32℃に保存したときの、性状、純度試験（重合体）、定量試験（総たん白質及び rhTSH 含量）及び生物活性試験（*in vitro* 比活性（ウシ甲状腺膜法））が検討された。

保存条件 2～8℃において、希釈後 24 時間までは全ての試験項目についていずれの試料も顕著な変化は認められなかった。一方、保存条件 28～32℃において、重合体の増加が観察された。

以上の結果から、再溶解後の製剤は 2～8℃で保管したとき、24 時間安定であるが、できる限り早く使用することが望まれるとされた。

(4) 標準物質

現行自家一次標準物質（H1^{*}）は、実生産スケール工程で製造された原薬（ロット番号 G1^{*}）について、標準物質として適合することを確認後、分注し、-60℃で保存されたものである。標準物質の規格試験として、性状、確認試験（ペプチドマップ）、糖組成及び糖鎖構造（シアル酸、フコース、GlcNAc、ガラクトース及びマンノース）、純度試験（SDS-PAGE、RP-HPLC、宿主細胞由来たん白質、宿主細胞由来 DNA、酸化体、脱アミド体及びバジレンブルー色素）、残留溶媒（エチレングリコール）、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン、定量試験（総たん白質及び rhTSH 含量）が設定されている。なお、規格は過去の自家一次標準物質（H2^{*}）の成績より設定した。

標準物質の恒常性、安定性及び適格性を確認するため、毎年、標準物質の規格試験を実施する。標準物質の更新の際には、標準物質の規格試験を実施し、適合性を確認する。なお、標準物質のペプチドマップ及び rhTSH 含量の適合性確認には、米国立保健研究所（NIH）より提供された phTSH

を標準品として用いる。

<審査の概略>

(1) 重要工程について

機構は、ハーベスト工程が rhTSH 生産に重要な工程であることを踏まえ、ハーベスト工程を重要工程とすることを求めた。

申請者は、了承した。

(2) カラムの再使用回数について

機構は、精製工程で使用されるカラムを再使用することがあるか、また、再使用する場合には、バリデーション成績とともに再使用回数を示すよう求めた。

申請者は、再使用することがあり、精製工程で使用されるカラムの再使用回数は、ウイルスクリアランスを指標に評価し、精製工程 2、3、4、5 及び 6 で用いたカラムそれぞれにつき ■、■、■、■及び■回としたと説明した。また、たん白質回収率を踏まえた検討はなされていないものの、各工程において吸光度 (A_{280})、伝導率、pH、温度等の各種パラメータをモニタリングし、適切に溶出したことを確認していると説明した。

機構は、了承した。

(3) MCB の再調製法について

機構は、<提出された資料の概略> (1) の 2) セルバンクの性質及び管理に示した MCB 再調製方法のうち、④ (種細胞の再調製を経て MCB を調製) の方法で再調製した MCB は更新前の MCB と特性が異なる可能性があると考え、当該再調製方法の削除を求めた。

申請者は同意し、MCB 再調製方法の④を削除した。

機構は、了承した。

(4) α サブユニットの C 末端アミノ酸配列解析について

機構は、提出された資料で α サブユニットの C 末端アミノ酸配列が完全長であると結論づけるにはデータが不十分であると考え。しかし、rhTSH の α サブユニットの C 末端アミノ酸配列の解析は現在の科学水準では困難である、との見解が専門委員より示され、機構もこの見解を了承した。そこで、恒常的に一定の品質の製剤を製造できるか、という点について有効性及び安全性の観点から検討した。

生物活性は一定の範囲で管理されており、本剤の有効性という観点からは問題はないと考えられる。更に、国内及び海外臨床試験で重篤なアレルギー性の有害事象は認められておらず、海外の製造販売後調査成績でも、本剤に起因する重篤なアレルギー性の有害事象は報告されていないことより、免疫原性に大きな問題は無いと考える。ただし、本剤の免疫原性に関連する安全上の懸念については、臨床の項で更に議論する必要があると考える ((ii) 有効性及び安全性試験成績の概要の審査の概略の (4) 安全性についての 5) 過敏反応について及び 6) 抗 TSH 抗体についての項参照)。

(5) 規格及び試験方法について

1) 原薬の規格について

近年製造された原薬では、酸化体及び rhTSH 含量が恒常的に狭い範囲で管理できていることを踏まえ、機構は酸化体及び rhTSH 含量の規格を見直すことを求めた。また、糖鎖分析 (HPAEC-PAD 法) について、糖組成分析のみでは rhTSH の糖鎖構造の恒常性を十分に担保できないことを踏まえ、本項目の規格の設定を求めた。更に、βサブユニットの C 末端の均一性について、近年の製造実績を踏まえ、本項目の規格の設定を求めた。

申請者は、酸化体の規格値を■%以下から■%以下に、rhTSH 含量を■~■mg/mL から■~■mg/mL に変更するとした。また、糖鎖分析を原薬の規格に設定するとした。更に、βサブユニットの C 末端アミノ酸配列パターンはロット間で不均一であるものの、■~118 アミノ酸を有するペプチド含量は一定であることから、これをβサブユニットの C 末端の均一性として原薬の規格に設定するとした。

機構は、回答を了承した。

2) 製剤化原薬の規格について

機構は、製剤化原薬のエンドトキシン規格が、製剤化原薬の有効期間内規格 (\leq ■EU/mL) より緩い (\leq ■EU/mL) ので、厳しくすることを求めた。

申請者は、当該規格を \leq ■EU/mL とすると回答した。

機構は、回答を了承した。

3) 製剤の規格について

機構は、製剤の重合体規格が申請時は A*%以下であったが、米国等における安定性試験成績及びロット分析結果を理由に■%以下に変更された点について、製剤のロット分析及び長期保存試験の結果、重合体含量は恒常的に■%未満に管理されていることを踏まえ、規格を狭めることを求めている。

(6) 標準物質について

自家一次標準物質は原薬に追加設定された規格試験 (糖鎖分析 (HPAEC-PAD 法)) 及び製剤の規格試験 (比活性 (*in vitro* (Cell Based Assay))) に用いられることから、糖鎖分析及び比活性 (*in vitro* (Cell Based Assay)) を標準物質の規格に加えるよう求めた。

申請者は、糖鎖分析及び比活性 (*in vitro* (Cell Based Assay)) の規格値を設定した。なお、原薬の宿主細胞由来たん白質の測定方法が IDCP-ELISA から PI-ELISA に変更されたことを踏まえ、次回標準物質更新時より宿主細胞由来たん白質の測定方法を PI-ELISA に変更し、併せて規格値を ■ng/mg rhTSH より ■ng/mg rhTSH に変更するとした。また、標準物質の比活性の力価表示には、世界保健機構 (WHO) の生物学的検定用研究標準品である研究標準 B (コード 84/703) phTSH に対する相対力価を用いた。なお、現行標準物質 (H1*) では特性解析試験としてペプチドマップ、糖鎖分析、電気泳動 (Native PAGE 法)、IEF 及びβサブユニットの C 末端均一性が実施された。

機構は、回答を了承した。

(7) 安定性試験について

1) 原薬の安定性試験について

機構は、原薬について、加速及び苛酷試験を実施しなかった理由及び原薬の熱に対する安定性について尋ねた。

申請者は、原薬は短期間しか保存されないため、加速及び苛酷試験を実施しなかったと説明した。また、熱に対する安定性については、原薬より長期間保存される可能性がある製剤化原薬で検討（25℃、40℃及び60℃、6週間）した結果、保存温度25℃以下で安定であることが示された。

機構は、了承した。

2) 製剤の安定性試験について

機構は、製剤の有効期間は36か月とされているにもかかわらず、申請時には、実生産スケール（特大*バイアルスケール）での製剤の長期保存試験成績が示されていなかったことから、提出を求めた。また、長期保存試験の実施方法（紙箱に入れ保存）を踏まえ、保存条件に「遮光」を追加することを求めた。

申請者は、実生産スケールの製剤の長期保存試験を提出した。ただし、実生産スケール製剤は20年■～■月に製造されたため、提出された試験成績は、18か月までのものであった。また、保存条件に「遮光」を追加した。

機構は、実生産スケールの製剤の18か月までの安定性試験成績と大*バイアルスケールの製剤の18か月经過時点での安定性試験成績に差異が認められないこと及び大*バイアルスケール製剤で36か月の安定性が確認されていることを踏まえ、有効期間を36か月とすることを了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、ウシ甲状腺を用いたcAMP産生作用、マウス及びサルを用いた甲状腺刺激作用、サルを用いた放射性ヨウ素摂取促進作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び血液系に及ぼす影響について検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ウシ甲状腺を用いたcAMP産生作用 (4.2.1.1.1)

ウシ甲状腺ミクロソーム画分に遺伝子組換え型ヒト甲状腺刺激ホルモン（recombinant Human TSH：rhTSH）（20、60、180、540又は1620ng）及びATPを加えたとき、用量依存的なcAMP濃度の上昇が認められた。申請者は、rhTSHはヒト下垂体甲状腺刺激ホルモン（Pituitary Human TSH：phTSH）と同様、甲状腺膜上のTSH受容体に結合し、受容体と共役する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が産生されたものと考察している。

2) マウス腹腔内投与による甲状腺刺激作用 (4.2.1.1.2)

内因性TSH及びチロキシン（T₄）分泌を抑制するために、3又は10µg/mLに調製したT₃溶液を4日間自由摂取させた雄性CF-1マウス（各群5例）及びICRマウス（各群5例）に、rhTSH（0.008～125µg/個体）を腹腔内投与したとき、両マウスで用量依存的な血漿中T₄濃度の増加が認められた。rhTSHによる血漿中T₄濃度増加に対する50%有効量（ED₅₀）は、T₃溶液3µg/mLを摂取させたCF-1マウスの蛍光偏光免疫測定法（FPIA法）及びラジオイムノアッセイ法（RIA法）（以下、同順）で

それぞれ 0.26 及び 0.35 μ g/個体、ICR マウスでそれぞれ 0.53 及び 0.65 μ g/個体であった。また、T₃ 溶液 10 μ g/mL を摂取させた CF-1 マウスの FPIA 法では 0.50 μ g/個体 (RIA 法は未実施) であった。

T₃ を 0.1mg 含むペレットを皮下に埋植した ICR マウス (各群 5 例) に、rhTSH (0.008~125 μ g/個体) を腹腔内投与したとき、rhTSH による血漿中 T₄ 濃度増加に対する ED50 は、FPIA 法で 0.38 μ g/個体、RIA 法で 0.67 μ g/個体であった。

3) サル筋肉内投与による甲状腺刺激作用

①単回投与試験 (4.2.1.1.3)

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に、rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内単回投与したときの血漿中 T₃ 及び T₄ 濃度は用量依存的な増加が認められ、投与 48 時間後に 0.003 及び 0.013mg/kg 投与群では投与前の血漿中 T₃ 濃度まで減少したのに対し、0.051mg/kg 投与群では、投与 48 時間後においても高い濃度推移を示した。また、血漿中 TSH 濃度は用量依存的な増加が認められ、各用量とも最高血漿中濃度に到達後、経時的な減少が認められた。また、投与 48 時間後の各用量における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、用量に依存して直線的な増加が認められた ((ii) 薬物動態試験成績の概要 (1) 吸収の項参照)。

②反復投与試験 (4.2.1.1.4)

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に、rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与したときの血漿中 T₃ 濃度は、0.013 及び 0.051mg/kg 投与群で用量依存的な増加が認められたが、0.003mg/kg 投与群の 1 回目投与後は投与前値と同程度の濃度推移を示し、2 回目投与により血漿中 T₃ 濃度増加が認められたものの、3 回目の投与後、すべての用量で血漿中 T₃ 濃度の減少が認められた。申請者は、単回投与試験では血漿中 T₃ 濃度の減少は認められていないこと、0.013 及び 0.051mg/kg 投与群では、投与前値と比較すると高値であるため、本試験全体の評価には影響を及ぼさないと考察している。一方、血漿中 T₄ 濃度は用量依存的な増加が認められ、0.013 及び 0.051mg/kg 投与群では反復投与により血漿中 T₄ 濃度の増加が認められたが、0.003mg/kg では反復投与による濃度増加は認められなかった。また、血漿中 TSH 濃度は雌雄間のばらつきが認められたものの、雌雄とも用量依存的な増加が認められた。

4) サルの頸部への放射性ヨウ素取り込み効果 (4.2.1.1.5)

①単回投与試験

雌性アカゲザル (2 例) に、rhTSH (0.18mg/個体) を筋肉内単回投与の 6 時間後に ¹²³I を静脈内投与したときの放射性ヨウ素摂取率は、¹²³I 投与 6 及び 20 時間後に、1 例ではいずれも対照群 (rhTSH 非投与群) と比較して増加が認められたが、もう 1 例では増加が認められなかった。一方、血漿中 T₄ 濃度は対照群と比較して増加したが、血漿中 T₃ 濃度及び Tg 濃度はばらつきが大きく、対照群と比較して明らかな変化は認められなかった。また、血漿中 TSH 濃度は、対照群に対して明らかな上昇が認められた。

②反復投与試験

雌性アカゲザル (2 例) に、rhTSH (0.18mg/個体) を 1 日 1 回、3 日間筋肉内反復投与し、最終投与 20 時間後に ¹²³I を静脈内投与したときの放射性ヨウ素摂取率は、¹²³I 投与 6 及び 20 時間後のいずれも対照群と比較して増加が認められた。血漿中 TSH 濃度は対照群と比較して明らかな上昇がみられ、血漿中 T₃、T₄ 及び Tg 濃度についても対照群に対する増加が認められた。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.3.1.1、4.2.3.2.1、4.2.3.1.2、4.2.3.2.2)

CrI:CD(SD)ラット (各群 5 例) に rhTSH (0、0.013、0.129 又は 0.643mg/kg) を後肢筋肉内又は尾静脈内に単回投与したところ、一般症状に対する影響は認められなかった。

CrI:CD(SD)ラット (各群 10 例) に rhTSH (0、0.013、0.065 及び 0.129mg/kg) を後肢筋肉内に 1 日 1 回、5 日間反復投与したところ、一般症状に対する影響は認められなかった。

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内単回投与したところ、一般症状に対する影響は認められなかった。

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に 1 日 1 回、3 日間反復投与したところ、0.003mg/kg/日投与群 1 例のみで粘液便及びうずくまりが観察された。

2) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.3.1.2、4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に単回投与したところ、0.003、0.013 及び 0.051mg/kg 投与群で 1 例ずつに軽度な洞頻脈が観察された。申請者は、rhTSH 投与前から洞頻脈や心室性期外収縮が観察されていたことから、rhTSH 投与の影響ではないと考察している。

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に 1 日 1 回、3 日間反復投与したところ、0.051mg/kg 投与群で洞頻脈が観察された。申請者は、rhTSH 投与前から洞頻脈や心室性期外収縮が観察されていたことから、rhTSH 投与の影響ではないと考察している。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.3.1.2、4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に単回投与したところ、呼吸数に対する影響は認められなかった。

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に 1 日 1 回、3 日間反復投与したところ、呼吸数に対する影響は認められなかった。

4) その他の試験 (4.2.3.1.2、4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に単回投与したところ、血液生化学的検査では全例にコレステロール値の軽度な低下が認められた。申請者は、この低下について rhTSH の薬理作用 (甲状腺ホルモンの上昇) による二次的なものと考察している。また、臨床検査での赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総たん白質、アルブミン及びグロブリンの減少は甲状腺パラメータ (T_3 、 T_4 及び TSH) 測定のために行った頻回の採血の影響によるもの、好中球及び単球の増加、リンパ球の減少は採血によるストレス及び採血針による組織障害によるもの、クレアチンキナーゼの上昇は採血針による組織障害によるもの、カルシウムの減少は頻回の採血によりカルシウムのキャリアであるアルブミンが減少したことによるものと考察している。

雌雄カニクイザル (各群 2 例) に rhTSH (0.003、0.013 又は 0.051mg/kg) を筋肉内に 1 日 1 回、3 日間反復投与したところ、血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が全例にみられた。血液生化学的検査では全例に総たん白質、アルブミン、グロブリン、カルシウム、ナトリウム、カリウム及び塩素の軽度から中程度の減少、並びにコレステロール及びトリグ

リセリド値の軽度低下がみられた。申請者は、血液学的検査でみられた事象と血液生化学的検査でみられた総たん白質、アルブミン、グロブリン及びカルシウムの減少は、甲状腺パラメータ (T₃、T₄及びTSH) 測定のために行った頻回の採血の影響によるもの、ナトリウム、カリウム及び塩素の減少は、サルに一般的にみられる電解質の変動によるもの、クレアチンキナーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値の上昇は、注射による組織障害に起因するもの、コレステロール及びトリグリセリド値の低下は、rhTSH 投与により増加した甲状腺ホルモンの作用によるものと考察している。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) rhTSH の有効性について

機構は、サルの単回投与試験において、本剤群 1 例で対照 (本剤非投与) 群に対する頸部への放射性ヨウ素摂取率の増加が認められなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。対照群に比して増加が認められなかった 1 例については、放射性ヨウ素投与のタイミングによるものと考えられる。すなわち、反復投与試験では放射性ヨウ素を rhTSH 最終投与 20 時間後に投与しているのに対して、単回投与試験では放射性ヨウ素を rhTSH 投与 6 時間後に投与しており、rhTSH による甲状腺への刺激が不十分なために、放射性ヨウ素投与 6 時間後では対照群に対し本剤群で減少が認められ、20 時間後では対照群と差が認められなかったと考える。また、単回投与試験の他の 1 例及び反復投与試験では放射性ヨウ素取り込み効果が対照群に比して上昇していること、この効果は rhTSH 最終投与 6 時間後より 20 時間後の方が著明であったこと、本剤の臨床での用法は、臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与後、最終投与の翌日に放射性ヨウ素を投与することを踏まえると、rhTSH による効力は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。単回投与試験において、本剤群 1 例で対照群に対する頸部への放射性ヨウ素摂取率の増加認められなかった理由は明確でないと考えたものの、反復投与試験での結果を踏まえると、本剤最終投与から放射性ヨウ素イメージングまでの投与間隔に関して適切に情報提供すれば、単回投与試験での結果が薬理学的観点から臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える (本剤最終投与後の放射性ヨウ素、及びスキニングのタイミングを情報提供する必要性については、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (7) 用法・用量についての項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の非臨床薬物動態に関する資料は、評価資料として 3 試験の成績が提出された。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

非臨床薬物動態試験は、サルへの遺伝子組換え型ヒト甲状腺刺激ホルモン (rhTSH) の静脈内又は筋肉内投与により検討された。薬物濃度の測定には微粒子酵素免疫測定 (Microparticle Enzyme Immunoassay : ■■■■■、■■■■■社) 法が用いられ、本法の定量限界は■■■■■μIU/mL であった。

雌雄カニクイザル各 2 例に rhTSH0.051mg/kg を静脈内単回投与したとき、血漿中濃度の消失相の半減期は、雄で 9.51 及び 12.28 時間、雌で 8.77 及び 12.28 時間であり、明らかな雌雄差は認められなかった。

雌雄カニクイザル各 1 例に rhTSH0.003、0.013 又は 0.051mg/kg を筋肉内単回投与したとき、血漿中濃度の最高血中濃度到達時間 (Tmax) は投与後 1~8 時間、半減期は 6.66~8.73 時間、最高血漿中濃度 (Cmax) は 0.003mg/kg 投与時で 37.7 及び 32.5µIU/mL (雄及び雌、以下同様)、0.013mg/kg 投与時で 276.6 及び 142.5µIU/mL、0.051mg/kg 投与時で 653.9 及び 733.3µIU/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 0.003mg/kg 投与時で 644 及び 397µIU・hr/mL (雄及び雌、以下同様)、0.013mg/kg 投与時で 2904 及び 1900µIU・hr/mL、0.051mg/kg 投与時で 12284 及び 12098µIU・hr/mL であった。

雌雄カニクイザル各 1 例に rhTSH0.003、0.013 又は 0.051mg/kg を 1 日 1 回 3 日間筋肉内反復投与したとき、2 回目投与前の血漿中濃度は、0.003mg/kg 投与時で 4.41 及び 2.54µIU/mL (雄及び雌、以下同様)、0.013mg/kg 投与時で 16.62 及び 11.47µIU/mL、0.051mg/kg 投与時で 84.84 及び 41.28µIU/mL であった。また、最終回投与前の血漿中濃度は、0.003mg/kg 投与時で 8.61 及び 3.95µIU/mL、0.013mg/kg 投与時で 28.45 及び 7.94µIU/mL、0.051mg/kg 投与時で 94.99 及び 60.07µIU/mL であり、最終回投与 24 時間後の血漿中濃度は、0.003mg/kg 投与時で 7.05 及び 4.21µIU/mL、0.013mg/kg 投与時で 26.67 及び 15.03µIU/mL、0.051mg/kg 投与時で 87.69 及び 78.82µIU/mL であった。

(2) 分布

分布に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

rhTSH の組織分布について (Endocrinology 136:3325-30,1995、参考文献)

SD 系ラットに ¹²⁵I 標識 rhTSH を静脈内投与後、各組織の放射線量を測定した結果、投与 5 分後では、肝臓と腎臓に同程度分布していたが、15 及び 30 分後では、主に腎臓に分布していた。一方、¹²⁵I 標識 phTSH を投与したラットにおける放射線量は、投与 5 分後には主に肝臓に分布していたが、投与 15 及び 30 分後では、腎臓と肝臓に同程度分布していた。

(3) 代謝及び排泄

代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施されていない。

イヌにおける TSH の代謝について (Endocrinology 95:1181-85,1974、参考文献)

イヌに hTSH を右心房より注入し、血漿中濃度が一定となった後、動脈内及び各臓器の静脈内 TSH 濃度をイムノアッセイで測定し、動脈内濃度と各静脈内濃度の差より、各臓器での代謝率を算出した。その結果、腎臓での代謝が最も高く、腎臓が hTSH の主代謝臓器と考えられた。

<審査の概略>

申請者は、分布、代謝及び排泄について試験は実施しなかったが、文献報告に基づき rhTSH の非臨床薬物動態について以下のように考察した。代謝について、rhTSH はヒト由来の遺伝子組換え糖たん白質であり、内在性の TSH と共通していると考えられ、一般の医薬品で実施されている従来の代謝試験は実施しなかった (平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 326 号「バイオテクノロジー応用医薬品

の非臨床における安全性評価」について)。ヒトにおける phTSH の主要な代謝器官は明らかにされていないが、イヌ及びラットを用いた実験結果 (Endocrinology 95:1181-85,1974、136:3325-30,1995) に基づくと、phTSH の主要な代謝器官は腎臓及び肝臓である。rhTSH の糖組成は、糖鎖末端のシアル酸残基を有したオリゴ糖鎖を有するのに対して、phTSH はシアル酸結合が少なく、硫酸化 GalNAc を有する糖鎖を持ち、構造が異なっている。これらの違いにより、肝臓における rhTSH 代謝は減少し、腎臓における代謝が増加していた。したがって、ヒトにおける rhTSH の主な代謝器官は肝臓及び腎臓であり、腎臓の方がより rhTSH 代謝に関与していると考えられた。分布及び排泄について、放射性標識 phTSH をラットに静脈内投与後の血清中放射能分析から、糖たん白質としての分布は投与後 15 分以内に終了し、60 分以降はトリクロロ酢酸で沈殿しない小ペプチドからなっているとの報告 (Endocrinology 136:3325-30,1995) があり、ごく短時間で分解されると考えられる。

機構は、TSH の糖鎖構造の相違が薬物動態に及ぼす影響を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。甲状腺機能正常者では約 6~10 の TSH アイソフォームが血中に循環し、アイソフォーム間でオリゴ糖鎖の分枝の程度、オリゴ糖鎖の硫酸化及びシアル酸化の程度等が異なり、アイソフォームが違くとクリアランス速度が異なる。甲状腺機能低下患者に認められた高度にシアル酸化された TSH は、動物において循環時間が長いことが実験的に明らかとなっている。

機構は、以下のように考える。糖鎖構造の違いについて、内在性の TSH は糖鎖構造の異なる数種類のアイソフォームが存在し、アイソフォームが違くとクリアランス速度が異なることから、数種類のアイソフォームが認められる rhTSH の薬物動態もアイソフォームごとにばらつきが認められると考えられる。しかし、本剤では、rhTSH の糖組成分析及び糖鎖分析が規格として設定されたことによりシアル酸含量及び糖鎖構造が一定の範囲で管理されている。また、申請者は rhTSH が主に腎で代謝されると考察しているが、申請者が提示した文献によると、rhTSH の腎クリアランスが肝クリアランスより大きいことは示唆されているものの、それが代謝によるのか排泄によるのかは明らかになっていないものとする。本剤の分布、代謝及び排泄に関しては、非臨床試験は実施されていないことから、機構は、成書 (標準的な教科書)、文献等の報告を参考に可能な限り情報をまとめ、参考資料として提出することが適切と考え、申請者に対応を求めている。

以上、非臨床薬物動態に関する申請者の説明は非常に限られた情報に基づくものであるが、機構は、非臨床試験を新たに実施しないことが承認の可否に関わる大きな問題ではないと判断し、臨床試験成績及び専門協議での議論を踏まえ検討することはやむを得ないとする。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2)

ラット筋肉内投与では、rhTSH が 0.013、0.129、0.643mg/kg 投与された。最高投与量の 0.643mg/kg まで雌雄いずれにも死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 0.643mg/kg 以上と考えられた。

ラット静脈内投与では、rhTSH が 0.013、0.129、0.643mg/kg 投与された。最高投与量の 0.643mg/kg まで雌雄いずれにも死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 0.643mg/kg 以上と考えられた。

サル筋肉内投与では、rhTSH が 0.003、0.013、0.051mg/kg 投与された。最高投与量の 0.051mg/kg まで雌雄いずれにも死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 0.051mg/kg 以上と考えられた。

血液生化学的検査で全例にコレステロール値の軽度な低下が認められたが、この低下はrhTSHの薬理作用（甲状腺ホルモンの上昇）によるものと考えられた。投与3日目の心電図の検査で、洞頻脈又は心室性期外収縮が0.003mg/kg投与群の雄、0.01mg/kg投与群の雌及び0.051mg/kg投与群の雄に観察されたが、これらの動物はrhTSHの投与前にも洞頻脈や心室性期外収縮が観察されており、無麻酔下の心電図測定では心拍数の増加は一般にみられることからrhTSH投与の影響ではないと判断された。トキシコキネティクスの検討において、最高投与量（0.051mg/kg）を投与後のCmaxは、ヒトの臨床用量（0.9mg）単回投与時のCmaxの約5.1～5.8倍であった。

(2) 反復投与毒性（4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

ラット5日間筋肉内投与では、rhTSHが0.013、0.065、0.129mg/kg投与された。雌雄ともに死亡例はみられず、rhTSH投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、本試験での無毒性量は0.129mg/kg/日以上であると考えられた。

サル3日間筋肉内投与では、rhTSHが0.003、0.013、0.051mg/kg投与された。雌雄ともに死亡例はみられなかった。全投与群にて、血液生化学的検査でコレステロール及びトリグリセリド値の低下が見られたが、rhTSH投与により増加した甲状腺ホルモンの作用によるものと考えられた。心電図の測定において、全投与群の雌雄に心室性伝導障害又は洞頻脈が観察された。心室性伝導障害については、rhTSH投与前にもみられていること及び毒性的な意義はないと考えられたこと、洞頻脈については、rhTSH投与前にもみられていること及び無麻酔下での心電図測定で心拍数の増加は一般にみられるものであることから、rhTSH投与による影響ではないと判断された。以上から、本試験での無毒性用量は0.051mg/kg以上と判断された。トキシコキネティクスの検討において、最高投与量（0.051mg/kg）でのCmaxはヒトの臨床用量反復投与時（0.9mg、24時間間隔で2回投与時）におけるCmaxの約2.2～3.6倍であった。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1）

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、陰性と考えられた。

(4) がん原性試験

該当する試験成績は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

該当する試験成績は提出されていない。なお、ラット単回投与毒性試験及びラット5日間反復投与毒性試験にて、雌雄生殖器の病理組織学的検査が実施されたが、rhTSH投与に関連した所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験（4.2.3.2.1）

ラット5日間筋肉内投与毒性試験では、rhTSHが0.013、0.065、0.129mg/kg投与され、剖検時の肉眼所見又は病理組織学的検査（対照群（溶媒投与）と0.129mg/kg群のみ実施）により、rhTSHの投与部位の局所刺激性が検討された。0.065mg/kg投与群にて、rhTSHの投与開始6日後（投与終了翌日）の剖検時における投与部位の肉眼所見で発赤が、また、0.129mg/kg投与群の病理組織学的検査において出血、

1) 海外第 I / II 試験 (TSH-0301 試験、5.3.1.2-1)

甲状腺の準全摘術及び ^{131}I 内照射による破壊療法を実施し、合成甲状腺ホルモン投与を受けている分化型甲状腺癌患者 16 例 (年齢 31~68 歳) (登録症例 18 例中、有害事象等の発現により 2 例が除外された) を対象に、4.3mg/バイアル製剤と 1.1mg/バイアル製剤の筋肉内投与時の生物学的同等性を検討することを目的とした無作為化、非盲検、自己対照の 2 方向クロスオーバー試験が米国で実施された。Wash out 期間は 14 日間とされた。

主要な薬物動態パラメータを表 4 に示した。

表 4 Lot A 投与群、Lot B 投与群における薬物動態パラメータ

パラメータ	Lot A 投与群 (# F1188) (3.6mg/mL)	Lot B 投与群 (# F3093) (0.9mg/mL)
Cmax (μIU/mL)	130±45	116±38
AUC (μIU·hr/mL)	4608±1600	5088±1728
Tmax (hr)	11.0±8.2	12.9±8.2
T _{1/2} (hr)	17.5±4.1	22.3±8.5
Vd (L)	62.8±31.4	68.7±32.1
CL (mL/min)	40.5±14.1	36.6±11.6

平均±標準偏差

主要な薬物動態パラメータについて、Lot A (3.6 mg/mL) /Lot B (0.9 mg/mL) の順に、Cmax 及び log (Cmax) は 130/116μIU/mL 及び 4.8/4.7μIU/mL、AUC 及び log (AUC) は 4608/5088 μIU·hr/mL 及び 8.38/8.48μIU·hr/mL であり、両製剤で同程度であった。同様に、参考的な薬物動態パラメータについて、Tmax は 11.0/12.9 hr、分布容積 (Vd) は 62.8/68.7 L、クリアランス (CL) は 40.5/36.3 mL/min であり、両製剤で同程度であった。しかし、T_{1/2} については、17.5/22.3 hr であり、Lot A (3.6 mg/mL) 投与に比し Lot B (0.9 mg/mL) 投与の方で T_{1/2} が延長していた。

なお、本試験において、静脈内投与に対する筋肉内投与時の絶対バイオアベイラビリティ (BA) を評価する目的で、2 例が登録されたが、最初の被験者において、投与 15 分後に重度の悪心・嘔吐、発汗現象が発現したため、静脈内投与試験は中止された。

(2) 臨床薬理

1) 国内第 III 相試験 (SKG-01、5.3.5.1-1)

分化型甲状腺癌により甲状腺を全摘後の残存甲状腺組織、分化型甲状腺癌及び転移癌の有無を診断予定の日本人患者 10 例 (年齢 4~6 歳、男女各 5 例) を対象に、有効性、安全性及び薬物動態の評価を目的として、1.1mg/バイアル製剤 (0.9mg) を筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する無作為化、非盲検、自己対照試験が実施された。

本試験における血清中 TSH 濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 5 に示した。なお、1 例で欠測値が認められ、薬物動態パラメータの解析対象は 9 例とされた。

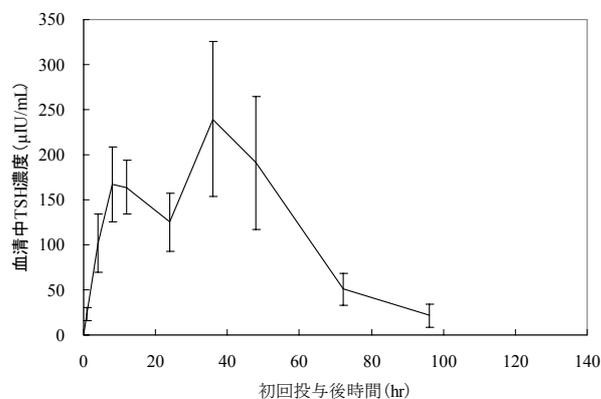


図1 血清中 TSH 濃度の推移 (平均値±標準偏差)

表5 薬物動態パラメータ

	平均値±標準偏差 (最小値～最大値)
Cmax (μIU/mL)	240.8±65.9 (131～355)
AUC (μIU·hr/mL)	11414.5±3462.0 (5601～17910)
Tmax (hr)	28.8±14.2 (8～48)

2) 海外臨床試験

①第 I/II 相試験 (TSH-0601、5.3.4.2-1)

分化型甲状腺癌で甲状腺摘出術を施行され、全身シンチグラム又は放射線破壊療法を受ける予定かつ放射性ヨウ素の取り込みが期待される患者 19 例 (年齢 21～62 歳、男性 6 例、女性 13 例) を対象に、初期の有効性、安全性及び用法・用量を検討する目的で、4.3mg/バイアル製剤 (1 バイアルに注射用水 1.2mL を加えて溶解後の濃度 3.6mg/mL) を使用し、0.25～1.0mL (rhTSH0.9～3.6mg) を 24 時間間隔で筋肉内に 1～3 回投与する、多施設共同、無作為化、非盲検、自己対照の試験が実施された。Wash out 期間は 14 日間とされた。

本試験における用法・用量別の血清中 TSH 濃度を表 6 に示した。

表 6 用法・用量別の血清中 TSH 濃度

用法・用量	血清中 TSH 濃度の Cmax (平均値) (μ IU/mL)	24 時間後の血清中 TSH 濃度 (平均値) * (μ IU/mL)	血清中 TSH 濃度の Tmax (平均値) (hr)
0.9mg \times 1	127[105,135,141]***	83[88,50,111]	6.0[6, 6, 6]
1.8mg \times 1	334[480,270,253]	173[160,107,253]	9.3[2, 2, 24]
2.7mg \times 1	573[590,720,410]	463[590,500,300]	12.7[24, 6, 8]
3.6mg \times 1**	505	189	6.0
0.9mg \times 2	220[256,236,169]	75[72,74,80]	28.0[28, 28, 28]
1.8mg \times 2	302[129,380,396]	175[129,240,156]	38.0[48, 36, 30]
0.9mg \times 3	235[102,260,344]	104[87,101,123]	52.3[55, 52, 50]

* : rhTSH の最終投与 24 時間後の血清中 TSH 濃度

** : 「3.6 mg \times 1 回の筋肉内投与」は 1 例のみで中止され、「0.9 mg \times 2 回の筋肉内投与」に変更となった。

*** : []内は各被験者データ

③海外第Ⅲ相試験 (TSH \blacksquare -0101、5.3.5.1-2)

甲状腺全摘及び準全摘を施行後の残存甲状腺組織、分化型甲状腺癌及び転移癌の有無を診断予定の分化型甲状腺癌患者 254 例 (年齢 18~88 歳) を対象に 2 群に分け、有効性及び安全性の評価を目的として、1.1mg/バイアル製剤 (0.9mg) を 24 時間間隔で 2 回 (I 群とする) 又は 72 時間間隔で 3 回 (II 群とする) 筋肉内投与する無作為化、非盲検、自己対照のクロスオーバー試験が実施された。

I 群、II 群のいずれにおいても、最終投与の翌日に血清中 TSH 濃度は Cmax を示し、基準範囲の下限値以下 (血清中 TSH 濃度 \leq 0.5 μ IU/mL) に低下するまでの所要期間は初回投与後 14 日以内、血清中 TSH 濃度 \geq 25 μ IU/mL の期間は、24 時間間隔 2 回投与では 4 日間、72 時間間隔 3 回投与では 8~9 日であると考えられた。

<審査の概略>

(1) 用法・用量と本剤の薬物動態の関係について

機構は、海外 I/II 相試験 (TSH \blacksquare -0601 試験) の各投与法 (1 回投与 : 0.9mg、1.8mg、2.7mg、2 回投与 : 0.9mg \times 2、1.8mg \times 2、3 回投与 : 0.9mg \times 3) における血清中濃度推移から、推奨用法・用量 (0.9mg を 24 時間間隔で 2 回投与) の妥当性について、薬物動態の面から説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。海外第 I/II 相試験 (TSH \blacksquare -0601 試験) より、0.9、1.8 及び 2.7mg の 1 回投与時の Cmax はそれぞれ 127、334 及び 573 μ IU/mL であり、用量の増大に伴い Cmax も増大した。有害事象は、1.8mg の 2 回投与、2.7mg の 1 回投与、3.6mg の 1 回投与の各投与 1 例ずつにおいて、それぞれ「軽度の悪心」、「軽度の脱力感、めまい、頭痛及び悪心」、並びに「中等度の悪心・嘔吐及び顔面紅潮」が発現した。これらの症例における Cmax は 380、410 及び 505 μ IU/mL であった。高投与量群で認められたことから、低用量の反復投与が好ましい用法・用量と考えられた。また、海外第 I/II 相試験 (TSH \blacksquare -0301 試験) で静脈内投与を行った最初の被験者において、投与 15 分後に重度の悪心・嘔吐、発汗現象が発現し、それ以降の静脈内投与は中止され、本症例の投与 5 分後の血清中 TSH 濃度は 801 μ IU/mL であったことから、投与経路としては、筋肉内投与が安全であると考えられた。海外第Ⅲ相試験 (TSH \blacksquare -0101 試験) において、24 時間間隔 2 回投与と

72 時間間隔 3 回投与の比較が行われたが、両投与群間の有効性及び安全性に明確な差は認められなかった。米国においては本剤の用法は 24 時間間隔 2 回投与と 72 時間間隔 3 回投与の 2 種類で承認されているが、その後承認された欧州においてはより短期間で診断が可能な 24 時間間隔 2 回投与のみで承認が取得されており、本邦でも 24 時間間隔 2 回投与で臨床試験を実施し、海外試験と同程度の試験結果が得られたことから、24 時間間隔 2 回投与に設定した。本剤の有効性を発揮するためには、甲状腺組織を刺激する上で一定期間、血中濃度を維持することが必要と考えられる。以上より、本剤の用法・用量として、1 回 1.0mL (rhTSH として 0.9mg) を筋肉内に 2 回投与することが妥当であると考えられた。

機構は、臨床試験中本剤診断期に見られた有害事象のうち、薬物動態/薬力学 (PK/PD) から説明できるものについて尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験中、本剤の PK/PD から説明できると考えられるものとして「悪心」があった。海外第Ⅲ相試験 (TSH-0601 試験、TSH-0101 試験) の 381 例において「悪心」は 40 例 (10.5%) に認められている。また、35/269 例 (13.0%) が 24 時間間隔 2 回投与法で、5/112 例 (4.5%) が 72 時間 3 回投与法で認められており、2 回投与法の方が本剤の Cmax が高いことから、「悪心」の発現には Cmax 及び血清中 TSH 濃度の増加速度などが関与している可能性が考えられた。なお、国内臨床試験において本剤診断期のみ 4 例に認められた白血球減少については、薬物動態学的観点から説明することは困難であった。

機構は、誤って静脈内投与した場合の対応について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州添付文書には、「過量投与患者に対する治療方法として、体液バランスの調整および制吐薬の投与が考えられる」と記載されている。海外第 I / II 相試験 (TSH-0301 試験) において、本剤 0.3mg の単回静脈内注射を受けた患者 1 例で、投与 15 分後に重度の悪心・嘔吐、発汗現象などが発現し、Compazine (プロクロルペラジンマレイン酸塩) 投与と生理食塩水の静脈内注射の処置を受けた。この副作用は約 30 分続き、45 分以内に完全回復したと報告されている。

機構は、以下のように考える。薬物動態及び PK/PD の観点からの申請者の説明は了承できるものの、0.9mg 24 時間間隔 2 回投与法の妥当性については、臨床の項において、引き続き検討する。また、誤って静脈内投与された場合の注意喚起については、添付文書における情報提供として、臨床試験で 1 例に認められた有害事象が記載されているにとどまっていることから、具体的な対応等について注意喚起する必要はないか、専門協議の議論も踏まえ、検討したい。

(2) 薬物動態の国内外差等について

国内外での薬物動態の異同について、重要な薬物動態パラメータを中心に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。0.9mg を 2 回投与したときの国内外試験における比較可能なパラメータであった血清中 TSH 濃度の Cmax 及び Tmax は、 $240.8 \pm 65.9 \mu\text{IU/mL}$ 及び平均 28.75 時間 (SKG-01 試験)、並びに $220.3 \pm 45.6 \mu\text{IU/mL}$ 及び平均 28 時間 (TSH-0601 試験) であった。海外 TSH-0601 試験では、0.9mg を 2 回投与した症例が 3 例と少なく、また 2 回目投与後のみの血清中濃度測定であったとの違いはあるが、国内外の試験における結果が同程度であったことから、本剤の薬物動態に人種差の影響はあまりないと考えた。

機構は、国内試験における Cmax 及び Tmax は、1 回目投与後と 2 回目投与後のデータが混在して

いると考え、上記国内外 9 例の個々のデータを示すよう申請者に求め、確認したところ、国内試験では Tmax が 1 回目投与 8 及び 12 時間後であった症例が計 3 例、1 回目投与 34.4～48 時間後（2 回目投与後）であった症例が計 6 例であり、2 回目投与後のみのデータに基づく海外試験 3 例の Tmax がいずれの症例も 1 回目投与 28 時間後であったことから、Tmax については国内外で類似していたと結論づけることは困難と考える。しかしながら、血清中 TSH 濃度の Cmax 及び経時的な推移は概ね類似しており、本剤投与後 24 時間後に放射性ヨウ素を投与し、放射性ヨウ素投与 48～72 時間後にスキヤニングを実施する分化型甲状腺癌の診断補助剤としての本剤の臨床使用方法を踏まえると、Tmax の国内外差が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと判断し、海外臨床試験成績を利用することは可能と考える。

(3) 製剤間の生物学的同等性について

機構は、4.3mg/バイアル製剤 (Lot A) と 1.1mg/バイアル製剤 (Lot B) の生物学的同等性について、国内ガイドラインに基づく評価を行った結果を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。対照薬 4.3mg/バイアル製剤 (Lot A) と被験薬 1.1mg/バイアル製剤 (Lot B) の AUC₀₋₇₂ 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、AUC₀₋₇₂ で log (1.007)～log (1.248) であり、生物学的同等性の判定基準を満たしていた。Cmax に関しては、log (0.767)～log (1.101) であり、下限値が判定基準を若干下回っていた。

機構は、両製剤は国内ガイドラインに基づく生物学的同等性が示されなかったものの、国内第Ⅲ相試験と同様の用法・用量で本剤の有効性及び安全性が検証された海外第Ⅲ相試験 (TSH-0101 試験) では 1.1mg/バイアル製剤が使用されていることから、一部試験で用いられた 4.3mg/バイアル製剤と申請された 1.1mg/バイアルとの生物学的同等性が示されていないことが本剤の評価の上で大きな問題となる可能性は低いと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内試験 1 試験、海外試験 4 試験が提出された。

(1) 海外第 I / II 相試験 (1) (試験番号 TSH-0601 : 5.3.4.2-1 <19 年 月～19 年 月>、公表文献 : *J Clin Endocrinol Metab*; 78:188-196,1994)

分化型甲状腺癌¹の患者 (目標症例数 18 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性評価と用量設定を目的として、多施設共同自己対照法非盲検比較試験が米国 5 施設で実施された。

用法・用量は rhTSH として 1 回 0.9mg (合計 1～3 回、複数回投与時の投与間隔は 24 時間)、1.8mg (合計 1 又は 2 回)、2.7mg (単回のみ) 又は 3.6mg (単回のみ) を筋肉内投与することとされ、本剤診断期は本剤最終投与 24 時間後に診断のための ¹³¹I (1～2mCi/37～74MBq) を経口投与し、48 時間後に ¹³¹I 全身シンチグラム撮影とされ、Wash out 期 (合成甲状腺ホルモン剤投与中断後 2 週間以上) を経て、現行法診断期では ¹³¹I (1～2mCi/37～74MBq) の経口投与を行い、その 48 時間後に

¹ 乳頭癌、濾胞癌又は混合型摘出患者のうち、合成甲状腺ホルモン剤 (T₃) が投与され、内因性甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone、以下 TSH) レベルが 0.5µIU/mL 以下に抑制されている患者

¹³¹I 全身シンチグラム撮影とされた。なお、製剤は、初期製剤である「4.3mg/バイアル製剤」が用いられた。

各用量の投与回数ごとに3例ずつが割り付けることとされたが、3.6mg 単回投与は有害事象出現のため1例で中止とされ、代わりに0.9mg2回投与群が追加された。登録された19例全例が解析対象集団とされた（薬物動態については、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理の項参照）。

患者背景は、甲状腺癌の組織学的分類については、乳頭癌 84.2% (16/19 例)、濾胞癌 10.5% (2/19 例)、乳頭癌/濾胞癌 5.3% (1/19 例) で、甲状腺癌摘出術式については、全摘/準全摘 94.7% (18/19 例)、亜全摘+ ¹³¹I 内照射による破壊療法（以下、ablation）5.3% (1/19 例)、部分切除 10.5% (2/19 例) であった。

有効性については、全身シンチグラム、¹³¹I 摂取率、甲状腺機能低下症状、被験者 QOL の項目が評価された。

1) 全身シンチグラムの画像解像度評価について

全身シンチグラム評価委員1名が盲検下で各被験者の本剤診断期と現行法診断期の全身シンチグラムを評価し、両診断期の優劣比較を行った結果を表7に示す。評価基準は画像上の ¹³¹I 集積数及び分布状態が同一であるものが「一致」とされ、「一致」でない場合は集積数が多い又は分布が広い診断期が「優れている」とされた。19例すべての被験者で ¹³¹I 取り込みが確認され、残存甲状腺組織又は再発癌が検出された。

表7 全身シンチグラムの評価 (TSH-0601 試験)

用法・用量 (例数)	全身シンチグラムの評価 (例数: 19 例)		
	優劣比較 本剤診断期が 「優れている」	「一致」	現行法診断期が 「優れている」
0.9 mg×1 (3 例)	3	0	0
0.9 mg×2 (3 例)	0	3	0
0.9 mg×3 (3 例)	1	1	1
1.8 mg×1 (3 例)	0	3	0
1.8 mg×2 (3 例)	0	2	1
2.7 mg×1 (3 例)	0	3	0
3.6 mg×1 (1 例)	0	0	1
合計 (%)	4 (21.0%)	12 (63.2%)	3 (15.8%)

2) ¹³¹I 摂取率

甲状腺プローブ法にて ¹³¹I 摂取率を測定し、19例すべての被験者で甲状腺床への ¹³¹I 取り込みが確認されたが、1例 (0.9mg 3回) は現行法診断期の前に甲状腺床で高濃度の残存放射活性が検出されたため評価対象から除外された。¹³¹I 摂取率の差 (「本剤診断期」 - 「現行法診断期」) は、現行法診断期で高値が13例、本剤診断期で高値が4例 (0.9mg 2回2例、0.9mg 3回1例、1.8mg 1回1例)、同程度が1例であった。

3) QOL の評価

Billewicz スケール（甲状腺機能低下症状の発現の指標²）と Profile of Mood Sates Scale（以下、POMS：患者自身の QOL の評価）を用いて評価された。Billewicz スケールでは、本剤診断期（合成甲状腺ホルモン剤の投与継続期）において「甲状腺機能低下の徴候」を示した症例が 2 例、現行法診断期（合成甲状腺ホルモン剤の投与中断）において「甲状腺機能低下症状」を発現した症例が 5 例、「甲状腺機能低下の徴候」を示した症例が 12 例であった。現行法診断期終了後（合成甲状腺ホルモン剤投与再開）1 週間後では、「甲状腺機能低下症状」が 2 例、「甲状腺機能低下の徴候」を示した症例が 8 例であった。また、POMS を用いた評価では、疲労感、活力、うつ状態、怒り、緊張感、意識状態の 6 項目において、本剤診断期に比べ現行法診断期の方で QOL が低下している被験者が多かった。

安全性について、有害事象は本剤診断期で 15.8% (3/19 例) 8 件に認められ、現行法診断期で 5.26% (1/19 例) 1 件に認められ、副作用については、有害事象のうち 2 回投与 (1.8mg×2) 群の現行法診断期に認められた 1 例 1 件の「悪心」以外はすべて副作用と判定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤診断期では、消化管障害（胃腸障害）が 15.8% (3/19 例) 4 件と最も多く、「悪心」が 2 例 3 件、「悪心・嘔吐」が 1 例 1 件であった。その他「無力症」、「頭痛」、「血管拡張」、「めまい」がそれぞれ 1 例 1 件ずつ認められた。投与量別では、本剤 1.8mg 2 回投与で 1 例、2.7mg 単回投与で 1 例、3.6mg 単回投与で 1 例ずつ認められ、0.9mg (1～3 回) 投与では認められなかった。3.6mg の筋肉内投与を行った 1 例で投与後 10～15 分後に中等度の「悪心・嘔吐」と「顔面紅潮」が認められ、薬物投与はせずに当日中に回復したが、治験薬との因果関係は「多分関係あり」とされ、1 回 3.6mg の筋肉内投与は 1 例で中止された。抗 TSH 抗体は本剤投与後 4 週間以降において、すべての被験者で認められなかった。

(2) 海外第 I / II 相試験 (2) (試験番号 TSH-0301 : 5.3.1.2-1 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

分化型甲状腺癌³の患者（目標症例数 36 例、I 群 24 例、II 群 12 例）を対象に、本剤の薬力学評価、安全性評価、薬物動態学的特性の把握、及び 3.6mg/mL (Lot A) と 0.9mg/mL (Lot B) 製剤の生物学的同等性 (bioequivalence:BE) の確認を目的として 2 群のクロスオーバー試験と、静脈内投与と筋肉内投与を比較した BA (bioavailability) の確認を目的とした無作為化非盲検自己対照クロスオーバー試験が米国 5 施設で実施された。

BE 試験は I 群をグループ① (Lot A→Lot B) とグループ② (Lot B→Lot A) の 2 グループに分け、用法・用量は SKG-02 製剤 0.9mg をそれぞれの順に Day1 と Day15 に単回筋肉内投与とされた。BA 試験は、II 群をグループ③ (筋肉内投与→静脈内投与) とグループ④ (静脈内投与→筋肉内投与) の 2 グループに分け、用法・用量は Lot B を用いて 1 回 0.3mg をそれぞれの投与法の順で Day1 と Day15 に単回投与することとされた。

本試験で計画された被験者は、I 群 24 例、II 群 12 例であったが、組み入れられた被験者は I 群 18 例、II 群 2 例であった。これは、II 群のグループ④において、静脈内投与を行った最初の被験者

² 以下の 14 項目で評価：「発汗の減少」、「皮膚の乾燥」、「寒がり」、「体重増加」、「便秘」、「嘔声」、「知覚異常」、「難聴」、「動作緩慢」、「肌荒れ」、「皮膚の冷感」、「眼瞼の浮腫」、「アキレス腱反射の低下」、「脈拍数の低下」

³ 乳頭癌、濾胞癌又はヒュルトレ細胞癌で亜全摘術及び ablation を施行後に合成甲状腺ホルモン剤が投与され、内因性 TSH レベル < 0.5μIU/mL に抑制されている患者

で投与 15 分後に重度の悪心・嘔吐、発汗現象等が発現したことから、それ以降の静脈内投与が中止されたためである（薬物動態については、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理の項参照）。

患者背景は、甲状腺癌の組織学的分類については、乳頭癌 60.0% (12/20 例)、濾胞癌 15.0% (3/20 例)、乳頭癌/濾胞癌 25.0% (5/20 例) で、甲状腺癌摘出術式については、全摘/準全摘 100% (20/20 例) であった。

安全性について、有害事象は I 群の Lot A 投与後で 41.2% (7/17 例) 22 件、Lot B 投与後で 47.1% (8/17 例) 25 件認められ、II 群では上記の中止例で有害事象が認められた。本試験で死亡例及び重篤な事象は認められなかったが、有害事象のため合計 2 例が試験中止となった。1 例は上記の症例で、静脈内投与 15 分後の重度の悪心・嘔吐、発汗現象等は処置薬（プロクロルペラジン、生理食塩液）の投与にて治験薬投与後 45 分以内に回復したが、因果関係は「明らかに関連あり」とされ、それ以降の静脈内投与は中止された。もう 1 例は、グループ②に割り付けられた被験者で、治験薬投与後 24 時間以内に重度の「悪心」及び「めまい」と中等度の「頭痛」が発現し、処置薬の投与はせず回復したが、因果関係は「多分関係あり」とされ、中止された。個別の事象では消化管障害が最も多く Lot A 投与後に 29.4% (5/17 例) 8 件、Lot B 投与後に 35.3% (6/17 例) 9 件で認められた。主な事象は、「悪心」が Lot A 投与後 5 例 6 件、Lot B 投与後 6 例 7 件、「頭痛」が Lot A 投与後 3 例 4 件、Lot B 投与後 4 例 5 件、「めまい」が Lot A 投与後 2 例 2 件、Lot B 投与後 3 例 3 件、「発汗」が Lot A と Lot B 投与後に 1 例 2 件であった。本試験において、注射部位反応は認められなかった。本試験で変動を示した臨床検査項目は認められなかった。抗 TSH 抗体価は試験組み入れ時、治験薬投与後 3 週間及び 6 週間のいずれの時期においても、基準範囲内であった。

(3) 国内第Ⅲ相試験（試験番号 SKG- -01 : 5.3.5.1-1 <20 年 月~20 年 月>）

分化型甲状腺癌⁴患者（目標症例数 15 例）を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的として、本剤診断期と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が国内 3 施設で実施された。

試験スケジュールは、本剤投与前のヨウ素摂取制限期間として 2 週間、本剤診断期が 5 日間（1 日目と 2 日目に本剤を投与、3 日目に ¹³¹I 〈3mCi±10%/111MBq±10%〉投与、5 日目に全身シンチグラフィ及び Tg 検査）、Wash out 期が 2 週間、現行法診断期が甲状腺ホルモン中断とヨウ素摂取制限期間として 2 週間及び検査を施行する 3 日間（1 日目に ¹³¹I 〈3mCi±10%/111MBq±10%〉投与、3 日目に全身シンチグラフィ及び Tg 検査）とされた。

本剤の用法・用量は、0.9mg を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回（本剤診断期 1 日目と 2 日目）投与することとされた。

本剤が投与された 10 例⁵（男女 5 例ずつ）全例が有効性に関する主要な解析対象集団である Full Analysis Set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされた。FAS10 例のうち、甲状腺床の ¹³¹I 摂取率が 1% 以上の合計 7 例が除外され、3 例が Tg-FAS とされた。（薬物動態については、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理の項参照）

⁴ 乳頭癌又は濾胞癌で甲状腺全摘術を施行し、内因性 TSH が正常上限（5.00mU/L）以下に抑制されている

⁵ Ablation 歴：無し 6 例、有り 4 例

患者背景は、甲状腺癌の組織学的分類については、乳頭癌 50.0% (5/10 例)、濾胞癌 50.0% (5/10 例) で、甲状腺癌摘出術式については、全例全摘術が施行されていた。

有効性について、以下に示す。

1) 全身シンチグラム

主要評価項目である全身シンチグラムのタイプ分類を FAS において優劣比較⁶した結果を表 8 に示す。

表 8 現行法診断期と比較した本剤診断期の全身シンチグラム評価 (SKG-01 試験) (FAS)

評価の分類			「同等」以上の割合 [95%信頼区間]
優れている	同等	劣っている	
0.0% (0/10 例)	70.0% (7/10 例)	30.0% (3/10 例)	70.0% [34.8, 93.3]

「優れている」：現行法診断期に比し本剤診断期の方がタイプ分類(表 9)の数字は大きい又はアルファベット順が進んでいる
「同等」：現行法診断期と本剤診断期のタイプ分類が同一
「劣っている」：本剤診断期に比し現行法診断期の方がタイプ分類の数字は大きい又はアルファベット順が進んでいる
「同等」以上：「優れている」又は「同等」

表 9 全身シンチグラムのタイプ分類

タイプ分類	
0	集積なし ：甲状腺摘出後の残存甲状腺、分化型甲状腺癌の再発又は転移なし
1	甲状腺床に集積 ：残存甲状腺組織破壊前の被験者では、甲状腺摘出後の残存甲状腺組織を確認。残存甲状腺組織破壊を実施した被験者では、分化型甲状腺癌の再発又は持続する残存組織を確認。
2	甲状腺床以外の頸部に集積 ：分化型甲状腺癌又は局所転移を確認(タイプ 1 を除く) 2A：単一の病巣への集積 2B：複数の病巣への集積
3	胸部の集積 ：遠隔転移を確認 3A：縦隔に集積(肺に集積なし) 3B：肺に結節状の病巣の集積 3C：肺にびまん性の集積 3D：3A、3B 及び/又は 3C の組合せ
4	頸部、胸部以外の集積 ：遠隔転移を確認 4A：骨格系の単一の病巣への集積 4B：骨格系の複数の病巣への集積 4C：肝組織の病巣への集積 4D：脳組織の病巣への集積 4E：4A 又は 4B と 4C の組合せあるいは、4A 又は 4B と 4D の組合せ

その他の有効性 (副次的評価項目) の主な結果は以下のとおりであった。

2) Tg 単独試験での感度の評価

⁶全身シンチグラム評価委員 3 名が盲検下で本剤診断期と現行法診断期のシンチグラムをタイプ分類し、優劣を比較。2 名以上の評価委員の分類が同一であった場合はその分類を採用し、3 名の分類が一致しなかった場合又は 1 名以上の評価委員が分類困難とした場合には、評価委員全員による協議で分類を決定。

Tg-FAS における Tg 単独試験について、本剤診断期の陽性症例（3 例）は、現行法診断期でも陽性となり、全例一致していた。なお、Tg-FAS3 名における血清中 Tg 濃度（平均値±標準偏差）は、治験薬投与前は $2986.7 \pm 4121.5 \text{ ng/mL}$ 、本剤診断期は $7343.3 \pm 7192.0 \text{ ng/mL}$ 、現行法診断期は $10206.7 \pm 8539.8 \text{ ng/mL}$ であった。

3) 全身シンチグラフィー単独による感度の評価

FAS においては、いずれも現行法診断期の全身シンチグラムが陽性であったが、本剤診断期は 90.0%（9/10 例）が陽性を示した。

4) 全身シンチグラフィーと Tg 試験との併用による感度の評価

現行法診断期の全身シンチグラムで陽性であった 10 例において、本剤診断期の全身シンチグラフィーと Tg 試験を併用した場合の感度は 90.0%（9/10 例）であったが、Tg-FAS が 3 例のため、十分な評価はできなかった。

5) その他の診断に関する評価

現行法診断で治療が必要とされた 9 例において、本剤診断期の全身シンチグラフィーの感度は 88.9%（8/9 例）であった。現行法診断期の全身シンチグラフィーで転移癌が診断された症例 7 例において、本剤診断期の全身シンチグラフィーの感度は 85.7%（6/7 例）であった。

6) ^{131}I 摂取率の評価

部位別の ^{131}I 摂取率（平均値±標準偏差）を現行法診断期：本剤診断期で比較すると、甲状腺床が $1.4 \pm 1.3\%$ （10 例）： $0.8 \pm 0.8\%$ （10 例）、胸部が 3.6% （1 例）： 1.1% （1 例）、腹部が 6.4% （1 例）： 1.8% （1 例）、骨盤/大腿部が 2.1% （1 例）： 0.9% （1 例）、その他が 35.4% （1 例）： 14% （1 例）であり、現行法診断期に比し、本剤診断期で ^{131}I 摂取率が低値であった。

7) 甲状腺機能低下症状の評価

甲状腺機能低下に関連する 16 項目⁷の徴候・症状について、本剤投与前、本剤診断期 5 日目、現行法診断期 3 日目の計 3 回、被験者が 3 段階（「ない」、「疑われる」、「ある」）で判定した。その結果、合計（延べ症例数：160 例）において、甲状腺機能低下症状について本剤診断期から現行法診断期にかけて悪化方向（「ない」→「ある」、「ない」→「疑われる」、「疑われる」→「ある」）となった症例は 43 例、改善方向（「疑われる」→「ない」、「ある」→「ない」、「ある」→「疑われる」）となった症例は 10 例であった。16 項目の合計（延べ症例数：160 例）において、本剤診断期が現行法診断期と比べて「優れている（甲状腺機能低下症状が軽減されている）」は 43 例（26.9%）、「同等」は 107 例（66.9%）、「劣っている（甲状腺機能低下症状が出現している）」は 10 例（6.3%）であった。

SF-36[®]スケール（Ver.1.2）を用いた下位尺度素点⁸による被験者の QOL 評価では、すべての評価項目において現行法診断期と本剤診断期との間で有意差はなかった。

安全性について、本試験では本剤診断期と現行法診断期にまたがる有害事象及び副作用について

⁷以下の 16 項目で評価：「発汗の減少」、「皮膚の乾燥」、「寒がり」、「体重増加」、「便秘」、「嘔声」、「知覚異常」、「難聴」、「動作緩慢」、「肌荒れ」、「皮膚の冷感」、「眼瞼の浮腫」、「アキレス腱反射の低下」、「脈拍数の低下」、「浮腫」、「足のつり」

⁸ 下位尺度素点：「身体機能」、「日常役割機能（身体）」、「身体の痛み」、「全体的健康感」、「活力」、「社会生活機能」、「日常役割機能（精神）」、「心の健康」

は、本剤診断期に組み入れて集計された。有害事象は、本剤診断期で 10 例 35 件、現行法診断期で 10 例 90 件に認められ、発現率は両診断期ともに 100%であった。副作用は、本剤診断期では 7 例 11 件（「白血球数減少」が 3 例 3 件、「眼瞼浮腫」「悪心」「嘔吐」「食欲減退」「呼吸困難」「血中乳酸脱水素酵素増加」「尿中ブドウ糖陽性」「白血球数増加」がそれぞれ 1 例 1 件）に、現行法診断期では 1 例 2 件（「乳酸脱水素酵素増加」、「好中球数増加」）に認められた。本試験において、死亡例、重篤な有害事象又は有害事象のために試験中止となった例は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象を表 10 に示す。

表 10 2 例以上に認められた有害事象 (SKG-01 試験)

* : 件数集計では、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とした。

有害事象	本剤診断期 10 例		現行法診断期 10 例		合 計	
	例数	件数*	例数	件数*	例数	件数*
便秘	2	2	6	6	8	8
末梢冷感	2	2	5	5	7	7
血中コレステロール増加	0	0	7	7	7	7
温度変化不耐症	1	1	5	5	6	6
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	5	5	6	6
血中クレアチニン増加	0	0	6	6	6	6
嘔声	2	2	3	3	5	5
鼻咽頭炎	1	1	4	4	5	5
血中トリグリセリド増加	1	1	4	4	5	5
皮膚乾燥	1	1	4	4	4	5
白血球数減少	4	4	0	0	4	4
眼瞼浮腫	2	2	2	2	4	4
悪心	1	1	2	2	3	3
反射減弱	1	1	2	2	3	3
AST	0	0	3	3	3	3
運動低下	0	0	3	3	3	3
無汗症	0	0	3	3	3	3
血中ブドウ糖増加	2	2	0	0	2	2
錯感覚	2	2	0	0	2	2
浮腫	0	0	2	2	2	2
血中カリウム減少	0	0	2	2	2	2
血中尿酸増加	0	0	2	2	2	2
尿中蛋白陽性	0	0	2	2	2	2
筋痙攣	0	0	2	2	2	2

また、抗 TSH 抗体は本剤診断期と現行法診断期のいずれの評価時期においても、すべての被験者で陰性であった。

(4) 海外第Ⅲ相試験 (1) (試験番号 TSH-0601 : 5.3.5.1-3 <19 年 月 ~ 19 年 月>、公表文献 : *N Engl J Med*; 337:888-896,1997)

分化型甲状腺癌⁹患者 (目標症例数 150 例) を対象として、本剤の安全性、有効性の検討を目的として、本剤診断期と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が米国の 11 施設で

⁹ 乳頭癌、濾胞癌又はヒュルトレ細胞癌で ¹³¹I を用いた全身シンチグラフィーの実施予定者 (¹³¹I 内照射による破壊療法 (以下、ablation)) 実施前後の ¹³¹I を用いた全身シンチグラフィーの実施予定者も含む) のうち、内因性 TSH が 0.5μIU/mL 以下に抑制されている患者

実施された。

試験スケジュールは、本剤投与前の観察期間・ヨウ素摂取制限期間として3週間、本剤診断期として5日間(day1とday2に本剤を投与、本剤最終投与24時間後<day3>に¹³¹I(2~4mCi/74~148MBq)を投与、さらに48時間後<本剤最終投与後72時間後、day5>に全身シンチグラフィを実施)、Wash out期として合成甲状腺ホルモン剤の投与を2週間以上中断し、内因性TSHレベルが25μIU/mLに到達したことを確認後、現行法診断期として3日間(day1に¹³¹I(2~4mCi/74~148MBq)を投与し、48時間後<day3>に全身シンチグラフィを実施)とされた。

本剤の用法・用量は0.9mg(投与液量0.25mL)を2回24時間間隔でday1とday2に臀部筋肉内に投与することとされた。なお、本試験では本剤の初期製剤である「4.3mg/バイアル製剤(3.6mg/mL)」が使用された。

登録された152例(男:46例、女:106例)のうち、「選択基準/除外基準に抵触」の1例、「スクリーニング期間における内因性TSHレベルの抑制不十分」の7例、「現行法診断期における内因性TSHレベルの上昇不十分」の6例、「試験未完了」8例の計22例が除外され、130例が有効性評価対象集団とされた。有効性評価対象集団のうち「全身シンチグラム評価委員3名によるタイプ分類がすべて一致しなかった症例」2例、「評価の不完全症例」1例の計3例を除外した127例がPer Protocol Set(PPS)とされた。また、登録された152例のうち、「試験未完了」8例、「全身シンチグラム評価委員3名によるタイプ分類がすべて一致しなかった症例」3例、「全身シンチグラムの分類決定困難な症例」2例、「評価の不完全症例」1例の計14例を除外した138例がIntention-to-Treat(ITT)とされた。

登録症例152例における患者背景は、甲状腺癌の組織学的分類については、乳頭癌72.4%(110/152例)、濾胞癌10.5%(16/152例)、乳頭癌/濾胞癌15.1%(23/152例)であった。分化型甲状腺癌の治療歴の内訳は、全摘/準全摘術144例(94.7%)、亜全摘術4例(2.6%)、葉切除術3例(2.0%)とablationが奏功し手術が実施されなかった1例(0.7%)であった。Ablationについての内訳は、甲状腺摘出術後のablation施行前が29例(19.1%)、ablation施行後が122例(80.3%)、甲状腺摘出術を実施しなかったablation施行後が1例(0.7%)であった。

有効性について、以下に示す。

1) 全身シンチグラム

主要評価項目である全身シンチグラムの評価は、表11のとおりであった。本剤診断期の成績を現行法診断期の成績と比較したところ、本剤診断期で「同等」以上(「優れている」+「同等」)の割合[95%信頼区間]は、PPSにおいて85.8%(109/127例)[78.5, 91.4%]、ITTにおいて86.2%(119/138例)[79.1, 91.3%]であった。

表 11 全身シンチグラムの評価 (TSH-0601 試験)

項目		評価対象集団		PPS (127 例)		ITT (138 例)	
		例数	(%)	例数	(%)		
一致、不一致 の分類	一致	106	(83.5)	116	(84.1)		
	不一致	21	(16.5)	22	(15.9)		
評価の分類	優れている (「本剤診断期」 > 「現行法診断期」)	3	(2.4)	3	(2.2)		
	同等 (「本剤診断期」 = 「現行法診断期」)	106	(83.5)	116	(84.1)		
	劣っている (「本剤診断期」 < 「現行法診断期」)	18	(16.5)	19	(13.8)		
	分類決定困難	2	(1.6)	0	(0.0)		
	*P 値 (「優れている」 vs 「劣っている」)	P < 0.05		P < 0.001			

*: 両側符号検定

「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」: 現行法診断期に比し本剤診断期の方で広い病巣の分布又は多くの病巣数を示す全身シンチグラム

「同等」: 現行法診断期と本剤診断期のタイプ分類 (表 12) が同一であり、病巣数及び分布を示した全身シンチグラム

「劣っている」: 本剤診断期に比し現行法診断期の方で広い病巣の分布又は多くの病巣数を示す全身シンチグラム

表 12 全身シンチグラムのタイプ分類

クラス分類	判定基準
0	取込みなし
1	甲状腺床に限定した分化型甲状腺癌又は残存組織。
	1A: 甲状腺残存組織 1B: 甲状舌管/錐体葉残存組織
2	甲状腺床以外に取込みがあるが頸部に限定。局所及び/又はリンパ節転移
3	遠隔転移: 縦隔及び/又は肺で頸部を伴う又は伴わない
	3A: 肺へのびまん性の取込み
	3B: 肺の結節性の取込み
	3C: 縦隔における結節性の取込み
4	遠隔転移: 胸部及び頸部以外
	4A: 骨転移
	4B: 脳転移
	4C: 肝臓転移
	4D: その他

その他の有効性 (副次的評価項目) の主な結果は以下のとおりであった。

2) ¹³¹I 摂取率の評価

本剤診断期と現行法診断期の ¹³¹I 摂取率 (甲状腺プローブ法又は Region of interest (以下、ROI) 法により算出) が、甲状腺全摘患者のうち、甲状腺床に ¹³¹I 集積の認められなかった被験者を除外し、甲状腺プローブ法 48 例、ROI 法 32 例で検討された結果を表 13 に示す。いずれの分析法においても、本剤診断期に比べ、現行法診断期の方が ¹³¹I 摂取率は高かった。

表 13 各診断期における部位別の¹³¹I 摂取率 (TSH-0601 試験)

分析法	診断期	本剤診断期		現行法診断期		平均値の差 ([現行法診断期] - [本剤診断期])	
		例数*	平均値±標準偏差 (%)	例数*	平均値±標準偏差 (%)	平均値の差 (%)	P 値**
甲状腺プローブ法		48	0.337±0.716	48	0.402±0.658	0.065	P<0.002
ROI 法		32	0.326±0.588	32	0.499±0.858	0.173	P<0.01

* : 甲状腺全摘患者のうち、甲状腺床に¹³¹I 集積の認められなかった被験者は除外

** : Wilcoxon 符号付き順位検定

また、各診断時期における部位別の¹³¹I 摂取率と血中¹³¹I 濃度をみると、甲状腺床の¹³¹I 摂取率、全身での¹³¹I 摂取率、血中¹³¹I 濃度のすべてにおいて、本剤診断期に比し現行法診断期の方で2倍以上高かった(表 14)。

表 14 各診断期における¹³¹I 摂取率、血中¹³¹I 濃度 (TSH-0601 試験)

項目	¹³¹ I 摂取率 (%)		血中 ¹³¹ I 濃度	相対比 (甲状腺床/全身)
	甲状腺床	全身		
例数	33	7	5	
本剤診断期	0.1	14.3	0.14	0.0156
現行法診断期	0.24	2.58	0.42	0.0154
相対比 (現行法診断期/本剤診断期)	2.4	2.58	3.00	0.99
*P 値	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	NS

* : Wilcoxon 符号付き順位検定

NS (Not Significant) : 有意差なし

3) QOL の評価

各診断期における甲状腺機能低下症状の発現状況について、POMS を用いて集計したところ、37 項目及び 6 項目の大別のいずれにおいても、現行法診断期に比し本剤診断期で有意な低下が認められた (P<0.01、Wilcoxon 符号付き順位検定)。また、Billewicz スケールを用いた集計では、14 項目すべてで、現行法診断期に比し本剤診断期で有意な低下が認められた (P<0.001、Wilcoxon 符号付き順位検定)。

安全性について、有害事象は 32.2% (49/152 例) 78 件に認められ、本剤診断期 25.0% (38/152 例) 58 件、現行法診断期 9.2% (14/152 例) 20 件であった。副作用は、本剤診断期に 32.0% (48/152 例) 50 件に認められ、特に発現頻度が高かった副作用としては、「悪心」25 例 26 件 (16.4%)、「頭痛」4 例 4 件 (2.6%)、「めまい」3 例 4 件 (2.0%)、「無力症」3 例 3 件 (2.0%) が認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 15 に示す。

表 15 2 例以上に認められた有害事象 (TSH-0601 試験)

有害事象	本剤診断期 (152 例)			現行法診断期 (152 例)			合 計 (152 例)		
	例数	件数*	%	例数	件数*	%	例数	件数*	%
悪心	26	25	17.1	8	8	5.3	34	31	22.3
頭痛	5	5	3.3	4	4	2.6	9	9	5.9
無力症	5	5	3.3	0	0	0.0	5	5	3.3
嘔吐	2	2	1.3	3	3	2.0	5	5	3.3
めまい	2	2	1.3	1	1	0.7	3	3	2.0
悪寒	2	2	1.3	0	0	0.0	2	2	1.3
発疹	2	2	1.3	0	0	0.0	2	2	1.3

*: 件数集計では、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とした。

死亡例は本剤最終投与 6 日後に 1 例 (6 歳女性) 認められた。気管、頸動脈への辺縁部浸潤を伴う再発性乳頭癌で、本剤 2 回目投与 6 日後に病室内で突然倒れ死亡したが、剖検により死因は肺塞栓とされ、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤最終投与 5 日後に 1 例 (低血圧) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象のために試験が中止された症例は 4 例で、死亡例の他は、「悪心」及び「めまい」と「悪心」及び「嘔吐」の各 1 例は副作用とされ、「インフルエンザ様症状」の 1 例は本剤との因果関係は否定された。注射部位反応は、1 例に軽度の「斑状丘疹状皮疹」が認められた。臨床検査値については、本剤診断期には臨床上有意味があると判断された異常変動は認められなかったが、現行法診断期では有害事象とはされなかったものの、AST、血中乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、尿酸の増加が多く見られた。「過敏反応」は、1 例 (重篤な有害事象の低血圧症例と同一例) で本剤 2 回目投与の翌日に、「中等度の頸部発赤」が認められた。

また、抗 TSH 抗体価は本剤診断期と現行法診断期のいずれの評価時期においても、すべての被験者で基準範囲内であった。

(5) 海外第Ⅲ相試験 (2) (試験番号 TSH-0101 : 5.3.5.1-2 <19 年 月 ~ 19 年 月>、公表文献 : *J Clin Endocrinol Metab*; 84:3877-3885,1999)

分化型甲状腺癌¹⁰患者 (目標症例数 240 例) を対象として、本剤の有効性、安全性を検討することを目的として、本剤診断期と現行法診断期の自己対照法による多施設共同無作為化非盲検比較試験が海外 14 施設で実施された。

試験スケジュール及び用法・用量は、本剤投与前の観察期間・ヨウ素摂取制限期間として 1 週間スクリーニング期間、本剤診断期として被験者を無作為に 2 群 (I 群: 本剤 0.9mg <投与液量 1.0mL> を 2 回 24 時間間隔で day1 と day2 に臀部筋肉内に投与、II 群: 本剤 0.9mg を 3 回 72 時間間隔で day1、day4、day7 に臀部筋肉内に投与) に分け、本剤最終投与 24 時間後 (I 群: day3、II 群: day8) に ¹³¹I (4mCi ± 10%/148MBq ± 10%) を投与し、¹³¹I 投与 48 時間後 (I 群: day5、II 群: day10) に全身シンチグラフィが実施された。さらに、Wash out 期として合成甲状腺ホルモン剤の投与を 2 週間以上中断し、内因性 TSH レベルが 25mU/L に到達したことを確認後、現行法診断期として 3 日間 (1 日目に ¹³¹I <4mCi ± 10%/148MBq ± 10%> 投与、3 日目に全身シンチグラフィ) が実施された。

¹⁰ 乳頭癌、濾胞癌又はヒュルトレ細胞癌で甲状腺全/準全摘術を施行し、内因性 TSH が 0.5µIU/mL 以下に抑制されている患者

なお、本試験では本剤の最終製剤である「1.1mg/バイアル製剤 (0.9mg/mL)」が使用された。また、本試験で用いられた ^{131}I は海外第Ⅲ相試験 (1) の結果を踏まえて、 ^{131}I 摂取量を十分なものとするために増量された。

254 例の被験者が登録され、無作為に I 群 123 例、II 群 131 例に分けられた。このうち、「同意の撤回による試験中止」15 例、「不順守」7 例、「選択基準を満たさない」3 例の計 25 例には本剤が投与されず、229 例 (I 群 117 例、II 群 112 例) に本剤が投与され、ITT 及び安全性評価対象集団とされた。ITT (229 例) のうち、脱落症例 3 例 (I 群 1 例、II 群 2 例) と「シンチグラムの評価ができなかった」6 例 (I 群 3 例、II 群 3 例) の計 9 例を除いた 220 例 (I 群 113 例、II 群 107 例) が全身シンチグラムの評価対象集団 (シンチ評価 ITT) とされた。また、ITT (229 例) のうち抗 Tg 抗体陽性例 (I 群 21 例、II 群 14 例) 及び ablation 不十分例 (I 群 14 例、II 群 10 例) の 59 例 (I 群 35 例、II 群 24 例) を除外した、170 例 (I 群 82 例、II 群 88 例) が Tg 評価 ITT (抗 Tg 抗体陰性で、 ^{131}I 内照射による ablation が成功している症例) とされた。

ITT (229 例) における被験者背景について、各群の平均年齢に差が認められた (I 群 44.0 歳、II 群 50.5 歳) が、この違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えないものと考えられた。また、分化型甲状腺癌の組織分類の内訳は、乳頭癌 142 例 (62.0%、I 群 78 例、II 群 64 例)、濾胞/乳頭癌 40 例 (17.0%、I 群 19 例、II 群 21 例)、濾胞癌 39 例 (17.0%、I 群 17 例、II 群 22 例)、ヒュルトレ細胞癌 8 例 (3.5%、I 群 3 例、II 群 5 例) であり、両群で同様の分布であった。甲状腺癌摘出術式は、全摘/準全摘術 228 例 (99.6%)、半摘出術 1 例 (0.4%) であった。

有効性について、以下に示す。

1) 全身シンチグラム

主要評価項目である全身シンチグラム評価¹¹のシンチ評価 ITT における成績は、表 16 のとおりであった。本剤診断期の成績を現行法診断期の成績と比較したところ、本剤診断期で「同等」以上 (「優れている」+「同等」) の割合 [95%信頼区間] は、I 群で 92% (104/113 例) [85.0, 96.1%]、II 群で 92.5% (99/107 例) [85.4, 96.5%] であった。また、現行法診断期に比し本剤診断期のほうが「優れている」と判定された割合について、本剤の用法・用量 (I 群 : 2 回投与法、II 群 : 3 回投与法) 間で比較したところ、群間に有意な差は認められなかった。

¹¹全身シンチグラム評価委員 3 名が盲検下で本剤診断期と現行法診断期のシンチグラムをタイプ分類 (0:集積なし、1:甲状腺床への集積、2:甲状腺以外の頸部へ〈局所転移〉への集積、3:胸部〈遠隔転移〉への集積、4:頸部、胸部以外〈遠隔転移〉への集積) し優劣比較を行い、2 名以上の評価委員が同じ判定をした評価が採用された。

表 16 各群の全身シンチグラム評価 (TSH-0101 試験) (ITT)

項目		I 群 (113 例)		II 群 (107 例)	
		例数	(%)	例数	(%)
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 (「本剤診断期」 > 「現行法診断期」)	3*	(2.7)	5*	(4.7)
	同等 (「本剤診断期」 = 「現行法診断期」)	101	(89.4)	94	(87.9)
	劣っている (「本剤診断期」 < 「現行法診断期」)	9*	(8.0)	8*	(7.5)
	*P 値 (「優れている」 vs 「劣っている」)	P=0.146		P=0.581	
P 値** (「優れている」と判定された割合に関する群間比較)		P=0.758			

*: 両側符号検定

** : 両側 Fisher 直接確率法

「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」: 現行法診断期に比し本剤診断期の方がタイプ分類 (国内第Ⅲ相試験 表 9 全身シンチグラムのタイプ分類と同一) の数字が大きい又はアルファベット順が進んでいる

「同等」: 現行法診断期と本剤診断期のタイプ分類が同一

「劣っている」: 本剤診断期に比し現行法診断期の方がタイプ分類の数字が大きい又はアルファベット順が進んでいる

その他の有効性 (副次的評価項目) の主な結果は以下のとおりであった。

2) ¹³¹I 摂取率の評価

ITT (229 例) のうち 106 例 (I 群 48 例、II 群 58 例) で、本剤診断期又は現行法診断期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」(class 1) 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、本剤診断期及び現行法診断期で「甲状腺床への集積」

(class 1) 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診断期と現行法診断期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) は本剤診断期が 0.93 ± 1.21%、現行法診断期が 1.14 ± 1.55% であり、本剤診断期に比べ、現行法診断期の方が有意に高かった (P < 0.050、Wilcoxon 符号付き順位検定) が、ROI 法では差は認められなかった。

3) 血清中 Tg 濃度

本剤投与終了後の Tg の測定は、本剤診断期では I 群、II 群ともに本剤最終投与後 1、2、3 及び 7 日目と、現行法診断期の 1 日目に行われた。群毎の血清中 Tg 濃度の推移を表 17、18、図 2 に示す。

表 17 症例別・診断期別の血清中 Tg 濃度 (ng/mL) の推移 (I 群) (TSH-0101 試験)

症例 (n=113)	スクリーニング期	本剤診断期 (本剤最終投与後)				現行法診断期
	平均±S.D. median (range)	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)
ablation 未実施症例 (n=18)	3.0±5.0 1.3 (1-22)	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)
ablation 実施症例 投与前 Tg<10ng/mL (n=72)	1.7±2.0 0.8 (1-9)	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)
ablation 実施症例 投与前 Tg≥10ng/mL (n=23)	450.8±845.7 35.6 (11-2,697)	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)

median (range) : 中央値 (最小値-最大値)

表 18 症例別・診断期別の血清中 Tg 濃度 (ng/mL) の推移 (II 群) (TSH-0101 試験)

症例 (n=106)	スクリーニング期	本剤診断期 (本剤最終投与後)				現行法診断期
	平均±S.D. median (range)	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)
ablation 未実施症例 (n=21)	11.4±43.0 0.9 (1-189)	62.9±261.4 3.7 (1-1203)	52.2±193.6 4.0 (1-870)	45.1±167.8 4.0 (1-773)	26.8±84.6 2.2 (1-368)	45.5±170.8 7.0 (1-790)
ablation 実施症例 投与前 Tg<10ng/mL (n=63)	1.6±2.1 0.8 (1-10)	7.5±22.4 1.0 (1-161)	8.0±24.1 1.2 (1-171)	8.0±24.0 1.2 (1-177)	5.0±19.1 1.0 (1-145)	19.3±46.5 1.8 (1-249)
ablation 実施症例 投与前 Tg≥10ng/mL (n=22)	5,987±10,337 1,149 (14-44×10 ³)	19,674±34,362 2,183 (18-15×10 ⁴)	19,524±33,200 1,92 (21-15×10 ⁴)	27,024±47,680 1,609 (20-17×10 ⁴)	8,463±12,629 738 (12-4×10 ⁴)	28,131±46,151 4,258 (54-17×10 ⁴)

median (range) : 中央値 (最小値-最大値)

本剤投与後の血清中 Tg 濃度の推移は、症例によってばらつきはあるものの、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。

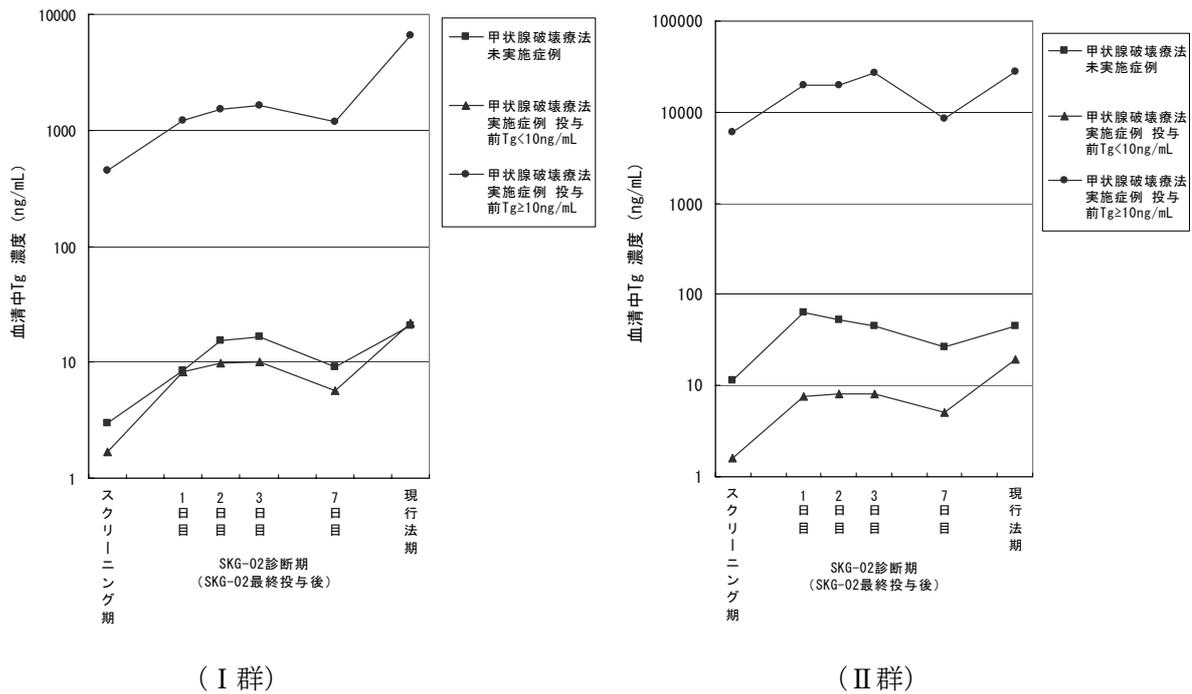


図2 症例別の血清中 Tg 濃度 (ng/mL) の推移 (TSH₀₁₀₁ 試験)

4) QOL の評価

ITT (229 例) を対象とし、Billewicz スケールを用いてスクリーニング期間と診断期毎 (本剤診断期、現行法診断期) での甲状腺機能低下症状の発現例数を集計し、ベースライン (スクリーニング期間) からの変化量を群別に算出し、両診断期が比較された。その結果、現行法診断期ではいずれの群においても、14 項目すべてに関してベースライン基準値よりも Billewicz スケールが有意に悪化していたが、本剤診断期では I 群の「皮膚の冷感」においてのみ悪化が認められた (いずれも $P < 0.05$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

また、SF-36[®] スケールについても、診断期毎のベースラインからの変化量を群別に算出し、両診断期について比較した結果、8 項目の下位尺度と 2 項目 (精神的、身体的) のサマリー・スコアのすべてにおいて、本剤診断期に比し現行法診断期では有意な悪化が認められた ($P < 0.001$, Wilcoxon 符号付き順位検定)。

安全性について、本剤診断期に発現した有害事象は 34.5% (79/229 例) 142 件で、内訳は I 群 39.3% (46/117 例) 73 件、II 群 29.5% (33/112 例) 69 件であった。現行法診断期に発現した有害事象は 19.0% (43/226 例) 65 件で、I 群 19.0% (22/116 例) 37 件、II 群 19.1% (21/110 例) 28 件であった。本剤診断期に発現した副作用は 23.6% (54/229 例) 99 件に認められ、内訳は I 群 29.1% (34/117 例) 55 件、II 群 17.9% (20/112 例) 44 件で、特に発現頻度が高かった副作用としては、「頭痛」8.3% (19/229 例) 29 件、「悪心」5.7% (13/229 例) 15 件、「無力症」2.2% (5/229 例) 9 件などが認められた。現行法診断期に発現した副作用は 2.2% (5/226 例) 5 件で、I 群 3.4% (4/116 例) 4 件、II 群 0.9% (1/110 例) 1 件であった。2 例以上に認められた有害事象を表 19 に示す。

表 19 2 例以上に認められた有害事象の一覧 (TSH-0101 試験)

有害事象	本剤診断期									現行法診断期								
	I 群 (117 例)			II 群 (112 例)			合 計 (229 例)			I 群 (116 例)			II 群 (110 例)			合 計 (226 例)		
	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%	例数	件数	%
頭痛	13	17	11.1	8	13	7.1	21	30	9.2	0	0	0.0	2	2	1.8	2	2	0.9
悪心	9	10	7.7	5	6	4.5	14	16	6.1	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.4
無力症	6	7	5.1	2	2	1.8	8	9	3.5	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.4
消化不良	3	3	2.6	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感覚	3	3	2.6	3	3	2.7	6	6	2.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.4
嘔吐	2	2	1.7	4	4	3.6	6	6	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心、嘔吐	2	2	1.7	2	2	1.8	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	2	2	1.7	2	2	1.8	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	1	2	0.9	2	2	1.8	3	4	1.3	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.4
動悸	2	2	1.7	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
めまい	2	2	1.7	1	1	0.9	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲不振	1	2	0.9	0	0	0.0	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	0	0	0.0	1	2	0.9	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高コレステロール血症	1	1	0.9	1	1	0.9	2	2	0.9	12	12	10.3	10	10	9.1	22	22	9.7
高脂血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	3.4	6	6	5.5	10	10	4.4
クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.4	2	2	1.7	2	2	1.8	4	4	1.8
AST 増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	2	2	0.9

本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は I 群で 3 例（心悸亢進 2 例、胸痛・ふらつき・左手麻痺、意識消失）、II 群で 1 例（嘔吐・カンジダ性食道炎・球部潰瘍）の計 4 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤投与後の急性症状は認められなかった。注射部位反応は、2 例（2 回目投与後軽度の疼痛が 15 分持続、2 回目投与に軽度の搔痒感が 3 時間持続）であった。過敏反応は、3 例（2 回目投与 48 時間後に前腕部に軽度の発疹が出現し 2 日間持続、2 回目投与 2 日後に中等度の蕁麻疹様発疹が 1 日持続、3 回目投与後に軽度の蕁麻疹が発現・消失を繰り返しながら 9 日間持続）であった。

臨床検査値については、現行法診断期ではコレステロール増加、クレアチニン増加など甲状腺機能低下に関連した事象が認められた。

また、抗 TSH 抗体価は、本剤診断期と現行法診断期のいずれの評価時期においても、用法・用量にかかわらず、すべての被験者で基準範囲内であった。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 分化型甲状腺癌の国内外の差異と海外試験成績の利用について

機構は、今回の申請資料は主に海外試験成績を用いたものであることから、分化型甲状腺癌の治療において、日本と海外の相違点を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

甲状腺癌は予後の良好な癌として知られており、「がんの統計 2007」（財団法人がん研究振興財団）によれば、甲状腺癌の 5 年生存率は米国 96%、日本 90%、欧州 83%となっている（表 20）。

表20 日本と海外における甲状腺癌の比較

項目	日本	海外
罹患数	7,857人(2001年) ^{*1}	37,340人(2008年米国) ^{*3}
死亡者数	1,322人(2001年) ^{*2} 、1,470人(2005年) ^{*2}	1,590人(2008年米国) ^{*3}
死亡率 (死亡者数/罹患数)	16.8%	4.3%
5年生存率 ^{*4}	90%(1993-96年)	96%(1993-96年米国) 83%(1990-94年欧州)

*1：地域がん登録全国推計(1975-2001) *2：人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部)

*3：Cancer Facts & Figures 2008(American Cancer Society) *4：がんの統計2007(財団法人がん研究振興財団)

分化型甲状腺癌治療に関して、米国では学会によるガイドラインが作成されており(Thyroid 16:1-33,2006、ENDOCRINE PRACTICE, Vol 12, No.1 2006)、欧州ではコンセンサスとしての報告(European Journal of Endocrinology 154:787-803,2006)があり、本剤についても記載されているが、国内ではガイドラインは作成されていない。

分化型甲状腺癌の手術法に関しては、欧米では甲状腺全摘術が第一選択で、90%以上を占めるのに対し、本邦では統一見解はなく、多発ないし対側葉に癌が及ぶ場合等は全摘術が行われるが、主には部分切除術が行われている(日医雑誌 135(6),1333-1340,2006)。Ablationに関しては、米国では全摘術を受けた患者の約80%が ablation を受けるのに対し、本邦では全摘術を受ける患者が少ないこともあり、ablation が行われているのは20施設173件(2002年)と限られている。

機構は、以下のように考える。

分化型甲状腺癌に対して外科的治療又は ablation を実施した場合、再発や転移の検索のために、長期にわたり定期的検査が必要となるが、国内では欧米と比べ全摘術の施行が少ないこと、全摘後に ablation が行われる患者及び ablation が施行可能な施設も少数に限定されていることから、本剤を用いた検査法の対象となる患者数は限られていると考えられる。このような背景もあって、本剤は、本邦において希少疾病用医薬品の指定を受けており、機構は、本剤に関して国内で実施した第Ⅲ相試験が実施可能性上の理由から小規模となったことは理解する。また、甲状腺癌治療では手術方法の選択等で国内外に差はあるものの、試験の対象とされた患者背景(分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後)は共通しており、本剤の評価を行う上で大きな問題となる国内外差はないと考える。以上より機構は、本剤の有効性及び安全性に関しては海外試験成績を利用して評価を行うことは妥当であると判断した。

(2) 本剤を用いた診断方法の臨床的位置づけについて

機構は、本剤を用いた検査方法(以下、本剤法)と甲状腺ホルモン剤の服用中断が必要な検査方法(以下、現行法)の臨床的位置づけについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤は、現行法における「甲状腺ホルモンの中断」に置き換わるものであることから、適応となるのは、現行法と同じ¹³¹I摂取のある分化型甲状腺癌の患者において、¹³¹Iによる治療の適応決定や

治療効果判定等の目的で ^{131}I を用いた全身シンチグラフィーを実施する場合となる。現行法では甲状腺ホルモン服用の中断が必要であり、そのため患者は甲状腺機能低下症状が発現し QOL が低下することが問題となっているが、本剤法の場合は甲状腺ホルモン剤の服用を継続できるため、患者は検査のために甲状腺機能低下症状に耐える必要がなくなるという点がメリットである。また、再発や転移の可能性を検査するために Tg 試験を行う場合においても、現在は甲状腺ホルモン服用の中断が必要であるが、本剤を用いることによってシンチグラフィー時と同様に甲状腺ホルモン療法中断が不要となる。したがって、本剤法は現行法に置き換わるものである。

機構は、以下のように考える。

本剤によって ^{131}I 取り込みや Tg 分泌が促進されれば、現行法で必要な甲状腺ホルモン剤の服薬中断が不要となり、甲状腺機能低下症状を避けることができる。また、現行法は長期の内因性 TSH 刺激により腫瘍が増大するリスクがあるが、本剤法では長期間の TSH 刺激を避けることができる。成書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. p2246) には、分化型甲状腺癌の全摘術及び ablation 後のシンチグラフィーと血清中 Tg 濃度による経過観察の項に、rhTSH を用いた方法についての記載があり、本剤法は、海外においてはコンセンサスが得られた診断法と考えられ、臨床的意義はあると考える。なお、成書には現行法が使われる場合についての記載 (ablation 治療が必要となる可能性が高い場合は、TSH を増加させるために現行法を行うこともある) もあり、本剤法が現行法のすべてに置き換わるものではないと考える。

(3) 有効性について

国内第Ⅲ相試験 (SKG-01 試験) では、有効性の主要評価項目とされた全身シンチグラムタイプ分類について、本剤診断期の成績が現行法診断期の成績と比較して「同等」以上 (「優れている」+「同等」) と判定された症例の割合が 70.0% (7/10 例) であった。申請者は、現行法と比べて「同等」以上の割合が事前に設定した基準である 60% を上回ったことから、日本人における本剤の有効性は外国人におけるそれと同程度と判断できると主張している。

機構は、国内第Ⅲ相試験の全身シンチグラム評価において現行法と「同等」以上である症例の割合が 60% 以上であれば本剤の有効性が国内外で同程度と考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。国内外で分化型甲状腺癌の治療方法に対する考え方が異なることから、国内の本剤の投与対象としては、シンチグラム陽性患者が主となるのに対し、海外では転移癌を伴わないシンチグラム陰性患者が多く含まれることが予想される。そこで、海外第Ⅲ相試験 (TSH-0101 試験) において現行法診断期で陽性と診断された患者のうち、本剤診断期の成績が現行法診断期と「同等」以上であった 81.3% を参考とし、国内第Ⅲ相試験においては現行法に比し「同等」以上となる真の割合を 75% と仮定し、少数例データによるばらつきを考慮して、60% 以上であれば本剤の有効性が国内外で同程度と判断できると考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における検討症例数が 10 例とごく少数であったことを踏まえ、それを考慮して設定された 60% 以上という基準の妥当性、及びその基準を満たしたこ

とにより日本人における有効性が外国人のそれと同程度と判断できるとの申請者による解釈には限界があると考えられる。しかしながら、国内患者における本剤の有効性を検討するに際して、海外試験成績を利用することは可能と判断できる（「(1) 分化型甲状腺癌の国内外の差異と海外試験成績の利用について」の項参照）ことから、有効性については、国内第Ⅲ相試験成績に加えて、海外第Ⅲ相試験（TSH-0601 試験及び TSH-0101 試験）で得られた 1) 全身シンチグラム、2) Tg 試験、3) 甲状腺機能低下症状の発現状況に関する成績等から評価を行うこととした。

1) 全身シンチグラムについて

国内第Ⅲ相試験（SKG-01 試験）における全身シンチグラムの評価は、現行法診断期に比し本剤診断期が「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）であり、「同等」以上（「同等」＋「優れている」）の割合は70.0%（7/10 例）であった（表 8 参照）。

海外第Ⅲ相試験（TSH-0601 試験）における PPS を対象として実施された全身シンチグラムの評価は、現行法診断期に比し本剤診断期が「優れている」2.4%（3/127 例）、「同等」83.5%（106/127 例）、「劣っている」14.2%（18/127 例）であり、「同等」以上（「同等」＋「優れている」）の割合は、85.8%（109/127 例）であった（表 11 参照）。

海外第Ⅲ相試験（TSH-0101 試験）におけるシンチ評価 ITT 集団を対象として実施された全身シンチグラムの評価は、現行法診断期に比し本剤診断期が「優れている」の割合は、I 群（2 回投与）で 2.7%（3/113 例）、II 群（3 回投与）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）、「劣っている」の割合は I 群で 8.0%（9/113 例）、II 群で 7.5%（8/107 例）であった。「同等」以上（「同等」＋「優れている」）の割合は、I 群で 92.0%（104/113 例）、II 群で 92.5%（99/107 例）であった（表 16 参照）。

表 21 全身シンチグラム評価「同等」以上の割合

	国内第Ⅲ相試験	TSH-0601 試験		TSH-0101 試験	
		PPS	ITT	I 群	II 群
「同等」以上の割合 (症例数) [95%信頼区間]	70.0% (7/10 例) [34.8, 93.3]	85.8% (109/127 例) [78, 91]	86.2% (119/138 例) [79.1, 91.3]	92.0% (104/113 例) [85.0, 96.1]	92.5% (99/107 例) [85.4, 96.5]

全身シンチグラムの成績から示された本剤の有効性について、機構は以下のように考える。国内外の第Ⅲ相試験ともに、全身シンチグラムの評価では、本剤診断期の方が、現行法診断期に比べて「劣っている」とされた症例が「優れている」とされた症例より多いものの、海外第Ⅲ相試験では「同等」と判断された症例が 80%を超えており、「同等」以上（「同等」＋「優れている」）の割合は臨床的に許容できる値と考える。また、臨床現場では、治療の要否等の判断は、本剤による全身シンチグラムの評価のみで判断されるのではなく、Tg 検査やエコー等、他の検査結果を総合的に評価した上で判断されるものと考えられる。このような臨床的有用性の観点に基づく評価として、TSH-0601 試験では全ての検査結果を踏まえた治験責任医師による「治療の要否の判断」をもとに、「診断精度¹²⁾」について検討されている。その結果、「診断精度」は、本剤診断期 73%、現行法診断

¹²⁾ 診断精度 = (真の陽性 + 真の陰性) / PPS、
 真の陽性：¹³¹I の取り込みが検出され、治療が必要とされた患者
 真の陰性：¹³¹I の取り込みがなく、治療を必要としなかった患者

期 74%と同程度であり、本剤法は現行法に比べて臨床的に問題となる有効性の低下は認められないものとする。以上より、本剤法については臨床現場で求められる有効性は示されていると判断する。また、国内第Ⅲ相試験の検討症例数は限られており、国内試験のみでは有効性を評価することは困難ではあるが、試験結果はTSH-0601試験及びTSH-0101試験と大きく異なるものではなく、日本人においても、本剤法の有効性は期待できると考える。

2) Tg 試験について

TSH-0601試験では、血清中 Tg 濃度は各試験実施医療機関で測定するとされていたため、使用されたアッセイ法の測定感度が異なっており、試験全体の評価を行うことは困難であったことから、TSH-0101試験の成績を評価することとした「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (5) 海外第Ⅲ相試験の項参照)。血清中 Tg 濃度は、本剤法では現行法に比べ低い傾向があるものの、本剤投与後には上昇することを確認した。また、甲状腺全摘術後あるいは ablation 実施後で検査前 Tg 濃度が 10ng/mL 未満の症例では I 群 (2 回投与法) の場合、血清中 Tg 濃度は、本剤法と現行法は類似した推移を示していた (図 2)。

申請者は、TSH-0101試験の結果から、甲状腺癌の転移・再発の診断に関して、ROC (receiver operating characteristics curve) 解析を行い、現行法の成績に基づいて本剤法における血清中Tg濃度の陽性判定の基準値を求めたところ、本剤法における血清中Tg濃度1、2、3ng/mLは、現行法の血清中濃度2、5、10ng/mLに対応すると考えられたと説明している。

機構は、海外における血清中Tg濃度と一般的な治療方針について、本剤法と現行法の相違を説明し、国内の臨床現場において海外と同様に判断することが可能であるのか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外では甲状腺全摘術と術後の ablation が一般的である。この治療を受けた患者は、Tgを産生する細胞がなくなるため、血清中Tgの検出は癌の再発や転移を意味し、血清中Tg濃度は腫瘍マーカーとして有用である。米国におけるガイドライン (American Thyroid Association : Thyroid 16:1-33,2006) においては、血清中Tg濃度による甲状腺癌の転移・再発の陽性判定の基準値が設定されており、本剤法では5ng/mL、現行法では10ng/mLとなっている。また、欧州におけるガイドライン (European Journal of Endocrinology 154:787-803,2006) においては、本剤法での2ng/mLが基準値に設定されており、現行法については記載されていない。

本邦では甲状腺全摘術後の ablation はあまり行われておらず、甲状腺組織が残存していることにより Tg が放出されるため、血清中 Tg 濃度を腫瘍マーカーとして用いるには問題が生じる。Ablation を行わない場合、極めて高い濃度の血清中 Tg が認められれば癌の再発や転移が疑われるが、一律に陽性判定の基準値を設定することは非常に困難である。本邦においても、全摘術後の ablation が施行された患者であれば、海外のガイドラインの血清中 Tg 濃度を陽性判定の基準値として用いることができる可能性が考えられるが、当該患者は非常に少ないのが現状である。

機構は、TSH-0101試験において、本剤投与後には血清中 Tg 濃度が上昇することは確認されており、現行法で行われている Tg 試験を、本剤法で行うことは可能と考える。しかし、血清中 Tg 濃度は、ablation の有無に加え、転移や再発等の患者背景によって大きく異なるため、国内で多くを占

める ablation 未施行の患者の場合は、ablation を前提とした海外の Tg 基準値を一律に適用できない点には注意が必要である。機構は、Tg 試験の結果の解釈は、個々の患者によって異なる様々な背景を考慮して行う必要があることから、専門医によって判断されるべきであり、その点では、本剤法は現行法と同様と考える。なお、血清 Tg 値は現行法と本剤法では測定値が等しい値とはならないことから、臨床現場における注意喚起の必要性等については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

3) 甲状腺機能低下症状の発現状況について

国内第Ⅲ相試験において、甲状腺機能低下症状の発現（延べ症例数 160 例で検討）については、本剤診断期が現行法診断期と比べて「優れている（甲状腺機能低下症状が軽減されている）」が 43 例（26.9%）、「同等」が 107 例（66.9%）、「劣っている（甲状腺機能低下症状が出現している）」が 10 例（6.3%）であり、また、海外第Ⅲ相試験（TSH \blacksquare -0601 試験、TSH \blacksquare -0101 試験）において、甲状腺機能低下症状の発現については現行法に比し本剤法で有意な低下が認められていることから、本剤法の意義は示されていると考える（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (3) 国内第Ⅲ相試験、(4) 海外第Ⅲ相試験 (1)、(5) 海外第Ⅲ相試験 (2)」の項参照）。しかし、QOL の改善については、海外第Ⅲ相試験（TSH \blacksquare -0601 試験、TSH \blacksquare -0101 試験）で示されたものの、国内第Ⅲ相試験では現行法と本剤法の間には明確な違いは示されなかったことから、機構は、その理由について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験は、実施可能性の点から QOL の評価において統計学的な差を検出することができない症例数を確保することが困難であったため、海外臨床試験を参考に、甲状腺機能低下症状（16 項目）の有無と、日本語版 SF-36[®]による QOL について副次的に評価することを計画していた。試験の結果、日本語版 SF-36[®]による QOL の評価では、甲状腺ホルモン剤投与期と比較して、本剤診断期のみならず、現行法診断期においても明確な QOL の低下は認められなかった。しかし、甲状腺機能低下症状に関する項目のうち、「便秘」「寒がり」「発汗の減少」「動作緩慢」「皮膚の冷感」などは本剤診断期に比べ現行法診断期で多く認められている。このことは、現行法において多く認められていた甲状腺機能低下症状が本剤法では減少する可能性を示唆しており、十分な症例数があれば海外と同様な結果が得られると想定できる。また、甲状腺機能低下症状の評価に関して国内外の試験間で方法が異なる（海外試験ではスケールによる重み付け評価だが国内では症状の有無で評価）ものの、甲状腺ホルモン剤投与中止による甲状腺機能低下症状の発現は必然であり、この件に関して人種差による影響はない。海外試験で示された現行法診断期の甲状腺機能低下症状による QOL の有意な悪化が、本剤診断期にはほとんどの項目で認められなかったことから、本邦においても、本剤法では現行法に比し QOL の改善が期待できると考える。

機構は、以下のように判断する。

国内第Ⅲ相試験においては、症例数が限られていたこともあり、QOL について本剤法と現行法との差は明確には示されなかったものの、甲状腺機能低下症状の発現は本剤法の方が現行法よりも少ないことを示唆するものと考え。また、海外試験においては、本剤法では QOL が低下しなかつ

たという結果が得られていることから、機構は、本剤法は現行法に比べて患者の QOL 維持について有用性が期待できると考える。

以上 1) ~3) 有効性に対するの機構の考えについては、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 投与後初期の有害事象について

国内第Ⅲ相試験では、10 例全員が試験を完了し中止例は認められなかったが、海外臨床試験 (TSH-0601 試験、TSH-0301 試験、TSH-0601 試験、TSH-0101 試験) では有害事象による中止例が 6 例認められ、5 例は本剤投与後 1 日までに発現していた (表 22)。

表 22 有害事象による中止例の一覧

試験番号	本剤の投与量	有害事象	因果関係	重症度	転帰	発現時間
TSH-0301	0.3mg 静注	悪心・嘔吐・下痢・発汗現象	あり	重症	回復	10 分間
TSH-0301	0.9mg 筋注	頭痛・悪心・めまい	あり	重症	回復	24 時間以内
TSH-0601	0.9mg 筋注 2 回目	悪心・嘔吐	あり	重症	回復	24 時間以内
TSH-0601	0.9mg 筋注 2 回目	肺塞栓症	なし	重症	死亡	6 日間後
TSH-0601	0.9mg 筋注 1 回目	悪心・めまい	あり	中等度	回復	1 日後
TSH-0601	0.9mg 筋注 1 回目	悪心・嘔吐・下痢・頭痛 (ウイルス性胃腸炎)	なし	軽度	回復	24 時間以内

海外第Ⅲ相試験 (TSH-0601 試験、TSH-0101 試験) と国内第Ⅲ相試験において、本剤投与 1 日後までに発現した有害事象 (重度又は TSH-0601 試験、TSH-0101 試験で 1%以上に発現) を表 23 に示す。

表 23 本剤投与 1 日後までに発現した有害事象
(重度又は TSH-0601 試験、TSH-0101 試験で 1%以上に発現)

有害事象名	TSH-0601 試験 (152 例) 例数 (%) 重度例	TSH-0101 試験 (229 例) 例数 (%) 重度例	国内第Ⅲ相試験 (10 例) 例数 (%) 重度例	3 試験 (391 例) 総計 (%) 重度例
全期間有害事象総数	42 例 (27.63)	79 例 (34.50)	10 例 (100.0)	131 (33.5)
高コレステロール血症	0	2 例 (0.9) 1 例	0	2 例 (0.5) 1 例
食欲不振	0	1 例 (0.4) 1 例	0	1 例 (0.3) 1 例
消化不良	0	3 例 (1.3) 0 例	0	3 例 (0.8) 0 例
悪心	26 例 (17.1) 1 例	14 例 (6.1) 0 例	1 例 (10.0) 0 例	41 例 (10.5) 1 例
嘔吐	2 例 (1.3) 0 例	5 例 (2.2) 0 例	1 例 (10.0) 0 例	8 例 (2.0) 0 例
悪心・嘔吐	1 例 (0.7) 1 例	3 例 (1.3) 0 例	0	4 例 (1.0) 1 例
筋骨格痛	0	4 例 (1.7) 1 例	0	4 例 (1.0) 1 例
背部痛	0	1 例 (0.4) 1 例	0	1 例 (0.3) 1 例
悪寒	2 例 (1.3) 0 例	2 例 (0.9) 0 例	0	4 例 (1.0) 0 例
頭痛	6 例 (3.9) 0 例	20 例 (8.7) 2 例	0	26 例 (6.6) 2 例
疲労	5 例 (3.3) 1 例	4 例 (1.7) 0 例	0	9 例 (2.3) 1 例
浮動性めまい	3 例 (2.0) 0 例	3 例 (1.3) 0 例	0	6 例 (1.5) 0 例

国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験ともに、悪心、嘔吐等の消化器症状（消化不良、悪心、嘔吐、悪心・嘔吐、悪心・嘔吐・下痢を合計）が10～20%程度に認められたが、重度は2/56例で処置例は7例であった。また国内第Ⅲ相試験では認められなかったものの、海外第Ⅲ相試験で消化器症状に次いで多く認められているのは頭痛については、軽度から中等度が大部分（24/26例）であった。このほか、国内第Ⅲ相試験では、中等度の呼吸困難が1例認められ、酸素投与等の対応がとられた。

以上より機構は、本剤の忍容性は許容できると考えるが、投与初期には有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。

2) 悪心・嘔吐について

すべての臨床試験を通して最も発現頻度が高かった有害事象は「悪心」であり、海外第Ⅲ相試験（TSH-0601試験、TSH-0101試験）の381例において、10.5%（40例）43件に認められている（表24）。

表24 海外第Ⅲ相試験（TSH-0601試験、TSH-0101試験）発現率1%以上の有害事象

有害事象	合計：381例	本剤2回投与：269例	本剤3回投与：112例
悪心	40 (10.5)	35 (13.0)	5 (4.5)
頭痛	28 (7.3)	20 (7.4)	8 (7.1)
無力症	13 (3.4)	11 (4.1)	2 (1.8)
嘔吐	8 (2.1)	4 (1.5)	4 (2.6)
めまい	6 (1.6)	5 (1.9)	1 (0.9)
感覚異常	6 (1.6)	3 (1.1)	3 (2.7)
疼痛	5 (1.3)	2 (0.7)	3 (2.7)
悪心・嘔吐	5 (1.3)	3 (1.1)	2 (1.8)
悪寒	4 (1.0)	3 (1.1)	2 (1.8)
腹痛	4 (1.0)	2 (0.7)	2 (1.8)
発熱	4 (1.0)	2 (0.7)	2 (1.8)
インフルエンザ様症状	4 (1.0)	1 (0.4)	3 (2.7)

例数 (%)

このうち、2回投与方法（本剤0.9mgを24時間間隔で2回投与）が35/269例（13.0%）、3回投与方法（本剤0.9mgを72時間間隔で3回投与）が5/112例（4.5%）であり、悪心の発現率は両投与方法間で有意差（ $P=0.016$ 、Fisher正確確率法）が認められた。申請者は、3回投与方法よりも、2回投与方法の方が C_{max} が高いことから、「悪心」の発現は、本剤の C_{max} 、血中TSH濃度の増加速度などが関与している可能性が考えられたと説明している。重症度別にみると、2回投与方法で「悪心」が発現した35例では、軽度27例、中等度7例、重度1例、3回投与方法で「悪心」が発現した5例では、軽度4例、中等度1例であり、重度の症例は認められなかった。

その他、「嘔吐」が8例（2回投与方法：軽度2例・中等度2例、3回投与方法：軽度1例・中等度2例・重度1例）、「悪心・嘔吐」が5例（2回投与方法：中等度2例、重度1例、3回投与方法：軽度1例・中等度1例）に認められている。

機構は、特に「悪心」の発現頻度は2回投与方法において高いものの、嘔吐を含めて軽度から中等度の例がほとんどであり、適切に注意喚起を行うことで本剤の忍容性は許容できると考える。

3) 頭痛について

海外第Ⅲ相試験（TSH-0601試験、TSH-0101試験）の381例において、28例（7.3%）で「頭

痛」が発現し、このうち2回投与法が20/269例（7.4%）、3回投与法が8/112例（7.1%）で両群に差は認められなかった。重症度別にみると、2回投与法で発現した20例では、軽度11例、中等度9例であり、3回投与法で発現した8例では、軽度2例、中等度4例、重度2例であった。2回投与法では重度の例は認められず、機構は、本剤の忍容性は許容できると考える。

4) インフルエンザ様症候群について

国内臨床試験では、本剤投与例が10例と限られていたこともあり、インフルエンザ様症候群は認められていないが、海外第Ⅲ相試験（TSH-0601試験、TSH-0101試験）の本剤投与例381例において、4例（1.0%）の「インフルエンザ様症候群」が発現し、全例因果関係は否定されなかった。4例ともに、2回目投与後の当日中に発現し、持続期間は1～3日間の範囲内であった。2例は処置薬の投与が行われ、2例は処置薬の投与なしに回復した。その他、海外第Ⅲ相試験の381例において、4例（1.0%）の「発熱」が発現し、2例は本剤投与当日中に発現し、因果関係が否定されなかった。

海外の市販後調査データ（1998年12月から2007年11月）によると、本剤は推定例数433,795人に投与され、インフルエンザ様疾患16例、インフルエンザ様症候群1例が報告されている。

5) 過敏反応について

海外第Ⅲ相試験（TSH-0601試験、TSH-0101試験）の381例において、全身性のアレルギー反応は認められず、発疹が2例（中等度1例、軽度1例）、じんま疹が2例（中等度1例、軽度1例）認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。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。また、海外試験及び国内試験において、抗TSH抗体産生を示した症例は認められなかった。

海外の市販後調査データ（1998年12月から2007年11月）成績では、本剤は推定例数433,795人に投与され、発疹18例、そう痒性皮疹5例、そう痒症18例、全身性そう痒症5例、じんま疹18例等が報告されている。

機構は、重篤なアレルギー症状が発現した例はなく、重篤な過敏反応が生じる可能性は低いと考えるものの、過敏症に関する情報提供は必要と考え、添付文書で適切に情報提供されていることを確認した。また、国内での投与例は10例と限られていることから、製造販売後調査において、過敏反応の出現については確認していく必要があると考える。

6) 抗TSH抗体について

本剤は、rhTSH製剤であり、評価資料として提出された海外4試験（TSH-0601試験、TSH-0301試験、TSH-0601試験、TSH-0101試験）（計419例）では抗TSH抗体価について検討されている。抗TSH抗体は、各試験とも、試験組み入れ時、本剤投与3週間後、6週間後にELISA法で測定されたが、いずれの評価時期においても、抗TSH抗体価は基準範囲内であった。国内第Ⅲ相試験では、抗TSH抗体価は本剤投与前と現行法診断期1日目に測定されているが、すべての被験者で基準範囲内であった。また、海外の市販後調査データ（1998年12月から2007年11月）でも、抗体産生やショック、アナフィラキシー症状の報告は認められない。申請者は、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ず、今後、抗体産生に関する新たな情報が得

られた際には、速やかに情報収集及び情報提供する等、適切に対応する旨を説明している。

機構は、本剤により抗 TSH 抗体が発現する可能性は低いと考えるものの、製造販売後調査において、国内の情報を集積していく必要があると考える。

(5) 本剤法の対象について

欧米では、現行法及び本剤法による検査の対象は、基本的には分化型甲状腺癌の全摘術後に ablation が施行されている患者と考えられるが、国内では、全摘術後に ablation が施行される患者は限られている。機構は、実際の臨床現場で本剤法による検査の対象となる患者背景（術式、ablation の有無等）が国内第Ⅲ相試験と乖離することはないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤法による Tg 試験及びシンチグラフィーの対象は甲状腺全摘又は ablation を実施した準全摘患者である。本剤法から得られた血清中 Tg 値は再発の指標となり、シンチグラフィーや治療の要否に関する判断基準となる。一方、全摘又は ablation を未実施の患者では残存甲状腺組織由来の Tg が血中に存在するため、本剤法の Tg 試験によってシンチグラフィーの実施の要否、ablation の実施の要否を判断することは困難と考える。野口らの報告（甲状腺癌 甲状腺疾患, p245-256, 1993）では、乳頭癌の手術を施行した患者の甲状腺切除分類毎の割合は、男性患者 172 例のうち、全摘 5 例（2.9%）、亜全摘 63 例（36.6%）、葉切除 77 例（44.8%）、葉切除以下 27 例（15.7%）、女性患者 1,764 例では、全摘 37 例（2.1%）、亜全摘 668 例（37.9%）、葉切除 809 例（45.9%）、葉切除以下 250 例（14.2%）、濾胞癌で手術を受けた 268 例（男女合計）の患者のうち、全摘 4 例（1.5%）、亜全摘 46 例（17.2%）、葉切除 100 例（37.3%）、葉切除以下 118 例（44.0%）であったことが示されており、国内の臨床現場において本剤法による検査対象となる全摘患者は極めて限られている。

機構は、以下のように考える。申請者の回答は概ね妥当なものと考えているが、国内では欧米と異なり ablation が施行される患者は限られており、国内外で本剤法の対象となる患者背景は異なる可能性があると考えている。本剤法の使用対象となる患者集団については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。また、製造販売後には、本剤が使用された患者背景と安全性等について注意深く確認していく必要があると考える。

(6) 効能・効果について

機構は、本剤の有効性、安全性及び本剤法の対象についての検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適当であると考えているが、専門協議における議論を踏まえて、最終的に判断したい。

【効能・効果】

分化型甲状腺癌で甲状腺摘出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ー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」

なお、欧米では承認されている ^{131}I 療法との併用に対する本剤の開発計画について申請者に見解を求めたところ、本申請の承認が得られた後に開発する予定であるとの説明を得ている。

(7) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のよう回答した。

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 (TSH-0601 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 (TSH-0101 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 パ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 回投与法で検査が行われている。その後に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。

機構は、海外試験と国内試験の被験者背景で、国内の方が平均年齢は高く、平均体重は低いことから (表 25)、国内外試験結果を年齢別及び体重別に比較することを申請者に求めた。

表 25 海外臨床試験、国内臨床試験の被験者背景 (年齢及び体重)

項目 \ 試験	試験名	海外臨床試験			国内臨床試験
		TSH-0601	TSH-0601	TSH-0101	SKG-01
年齢 (歳)	例数	19	152	229	10
	平均値±標準偏差	43.16±11.83	43.97±15.21	47.17±15.54	59.4±6.8
体重 (kg)	例数	18	152	228	10
	平均値±標準偏差	84.34±24.55	77.48±18.62	76.23±17.07	67.30±10.29

申請者は以下のよう回答した。表 26 に全身シンチグラムのタイプ分類の優劣評価について、「年齢>65 歳」の層と「年齢≤65 歳」の層との比較を示す。また、表 27 に「体重>80.0kg」の層と「体重≤80.0kg」の層との比較を示す。国内臨床試験は検討症例数が少なかったため、有効性の成績については、海外臨床試験と詳細を比較するまでには至らなかったが、基本的に国内外の試験成績に差異があったとは考えていない。

表 26 全身シンチグラムのタイプ分類の優劣評価の年齢別比較

患者分類	評価の分類	TSH-0601 2回投与	TSH-0101 2回投与	TSH-0101 3回投与
年齢： >65歳	本剤法診断期≧現行法診断期 [95%信頼区間]	15/15 (100%) [74.7,100%]	9/9 (100%) [62.9,100%]	25/26 (96.2%) [78.4,99.8%]
	現行法診断期≧本剤法診断期 [95%信頼区間]	15/15 (100%) [74.7,100%]	8/9 (88.9%) [50.7,99.4%]	26/26 (100%) [84.0,100%]
年齢： ≤65歳	本剤法診断期≧現行法診断期 [95%信頼区間]	104/123 (84.6%) [76.7,90.2%]	95/104 (91.3%) [83.8,95.7%]	74/81 (91.4%) [82.5,96.2%]
	現行法診断期≧本剤法診断期 [95%信頼区間]	120/123 (97.6%) [92.5,99.4%]	102/104 (98.1%) [92.5,99.7%]	76/81 (93.8%) [85.6,97.7%]

表 27 全身シンチグラムのタイプ分類の優劣評価の体重別比較

患者分類	評価の分類	TSH-0601 2回投与	TSH-0101 2回投与	TSH-0101 3回投与
体重： >80.0kg	本剤法診断期≧現行法診断期 [95%信頼区間]	73/84 (86.9%) [77.8,93.2%]	66/72 (91.7%) [82.7,96.9%]	63/67 (94.0%) [85.4,98.3%]
	現行法診断期≧本剤法診断期 [95%信頼区間]	82/84 (97.6%) [91.7,99.7%]	71/72 (98.6%) [92.5,100%]	63/67 (94.0%) [85.4,98.3%]
体重： ≤80.0kg	本剤法診断期≧現行法診断期 [95%信頼区間]	46/54 (85.2%) [72.9,93.4%]	38/41 (92.7%) [80.6,97.5%]	36/40 (90.0%) [76.3,97.2%]
	現行法診断期≧本剤法診断期 [95%信頼区間]	53/54 (98.1%) [90.1,100%]	39/41 (95.1%) [83.9,98.7%]	39/40 (97.5%) [86.8,99.9%]

また、安全性について海外臨床試験（試験番号：TSH-0601試験、TSH-0601試験、TSH-0101試験）及び国内第Ⅲ相試験の本剤診断期の副作用の件数の比較（年齢別、体重別）を表28に記す。海外と国内の副作用の件数の比較において、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歳と体重80kgで区切った場合、各層に大きな差はないと考える。

表 28 本剤診断期の副作用の件数の比較（年齢別、体重別）

患者分類	TSH-0601* ：19例	TSH-0601 ：152例	TSH-0101 2回投与：117例	TSH-0101 3回投与*：112例	国内臨床試験 ：10例
年齢:>65歳	0件 (0/0例)	7件 (2/17例)	4件 (3/9例)	5件 (4/27例)	2件 (1/3例)
年齢:≤65歳	8件 (3/19例)	43件 (30/135例)	51件 (31/108例)	39件 (16/85例)	9件 (6/7例)
体重:>80kg	0件 (0/6例)	12件 (9/58例)	20件 (11/42例)	9件 (5/42例)	0件 (0/1例)
体重:≤80kg	8件 (3/12例)	38件 (23/94例)	35件 (23/75例)	35件 (15/69例)	11件 (7/9例)

*体重のデータが欠測であった症例を含む

機構は、年齢及び体重の差が有効性及び安全性に影響する傾向は認められなかったことを確認した。

投与回数については、海外第Ⅲ相試験（TSH-0101 試験）において2回投与法と3回投与法が検討されているが、有害事象では、「悪心」は2回投与法の方が3回投与法よりも発現頻度が高かった（「(4) 安全性について②悪心・嘔吐について」の項参照）。しかし、そのほとんどが軽度から中等度であり、「嘔吐」ならびにその他の有害事象については両投与法で発現頻度に差は認められなかった。以上より機構は、2回投与法の忍容性は許容できると考える。また、国内第Ⅲ相試験で採用されている本剤の投与方法は2回法のみであること、TSH-0101 試験において2回法と3回法の有効性に差は認められなかったこと、検査に要する期間（本剤投与開始日からシンチグラフィ施行までの日数：2回投与法は5日間、3回法は10日間）、投与回数が減ることによる患者負担の軽減、及び海外での使用実績等を考慮すると、本剤の投与回数を2回とすることは妥当と考える。

以上より機構は、国内第Ⅲ相試験で用いられた用法・用量である、「0.9mgを24時間間隔2回筋肉内投与」を、本剤の用法・用量として設定することは妥当であると判断する。

また、TSH-0301 試験において、本剤の静脈内投与を行った最初の被験者で投与15分後に重度の悪心・嘔吐、発汗現象等が発現したことから、それ以降の静脈内投与が中止された経緯があることから、本剤を誤って静脈内投与することがないように、十分な注意喚起が必要と考える（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要<審査の概略> (1) 用法・用量と本剤の薬物動態の関係について」の項参照）。

2) 放射性ヨウ素の投与時期及びスキニングのタイミングについて

機構は、本剤最終投与後の放射性ヨウ素の投与時期、及びスキニングのタイミングに関し、添付文書中で情報提供の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、国内で実施された臨床試験、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ニングの実施時期について、添付文書中で以下のように記載すると回答した。

[用法・用量に関する使用上の注意]

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与24時間後とする。スキニングは、放射性ヨウ素投与48～72時間後に行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

(8) 特別な背景を有する患者について

1) 腎機能障害患者への投与について

機構は、甲状腺機能低下に伴う腎機能の低下が知られていることから（Am. J. Kidney Dis 27:195-198,1996）、本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響、並びにそれを踏まえた用法・用量の調節及び注意喚起の必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は検討していない。国内外の試験において、全身シンチグラムによる¹³¹Iが予定されていたため、重篤な腎機能障害患者を除外して臨床試験を実施したが、現在まで腎障害患者での使用において問題となる報告等はないことから、¹³¹Iの服用量は核医学の専門医によって注意深く選択されるべきである旨の慎重投与欄

の記載で十分と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、進行した腎疾患患者は除外基準として設定されていたことから、腎障害患者の試験成績はなく、海外臨床試験（TSH-0601 試験、TSH-0301 試験、TSH-0601 試験、TSH-0101 試験）及び国内第Ⅲ相試験では、臨床的に問題となる腎障害に関連した有害事象は認められなかった。また、現在までの海外市販後調査結果等において、特に問題となる報告はないことから、海外同様の注意喚起を行うことで国内臨床現場での本剤の使用は可能と考えるが、製造販売後の情報収集は必須であり、今後も注意深い対応の必要性について検討されるべきと考える。添付文書における記載については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者への投与について

機構は、国内外の第Ⅲ相試験において、重度の肝機能障害患者が除外されていること、欧州添付文書の用法及び用量で「肝機能が低下している患者に本剤を使用する際には、特に注意を要する。」と記載されていることを踏まえ、添付文書における注意喚起の必要性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験で重度の肝機能障害患者が除外されていることから、欧州の添付文書を参考に、添付文書の「使用上の注意、1. 慎重投与」に「肝機能が低下している患者に本剤を使用する際には、注意を要する。」と記載する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においては、進行した肝疾患患者は除外基準として設定されていたことから、肝障害患者の試験成績はなく、海外臨床試験（TSH-0601 試験、TSH-0301 試験、TSH-0601 試験、TSH-0101 試験）及び国内第Ⅲ相試験では、臨床的に問題となる肝機能の異常は認められなかった。機構は、海外同様の注意喚起を行うことで国内臨床現場での本剤の使用は可能と考えるが、製造販売後の情報収集は必須であり、今後も注意深い対応の必要性について検討されるべきと考える。添付文書における記載については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験の検討症例は 10 例のみであり、国内で本剤を用いた検査方法の適応となる症例も非常に限られていること、本剤を用いた検査は専門医の管理下で行われることを踏まえ、一定例数に達するまでの全例調査を行い、その中で、腎機能及び肝機能障害患者に投与した際の情報、本剤投与と抗 TSH 抗体産生との関連、過敏反応等の有害事象発現等の安全性については、注意深く調査を行うことが必要と考える。また、本剤法の有効性についても、国内の情報は不十分であり、患者の治療背景（術式・ablation）、Tg 試験等についても製造販売後調査で確認することが必須と考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において治験責任医師が治験の実施状況の概要を医療機関の長に報告した文書が保管されていなかったが、大きな問題は認められないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、次のように判断している。有効性について、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の成績より本剤の診断補助薬としての有効性は示されたと考える。また、安全性については、国内臨床試験において特段問題となる有害事象は認められておらず、海外第Ⅲ相試験においても本剤の忍容性は許容可能と判断し、適切な注意喚起のもと使用されれば、特段の問題はないものとする。なお、本剤の効能・効果、使用に際しての注意喚起や製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 21 日

I. 申請品目

〔販売名〕	サイロゲン筋注用 0.9mg (タイロゲン筋注用 0.9mg に変更予定)
〔一般名〕	ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 9 月 21 日 (製造販売承認申請)
〔特記事項〕	希少疾病用医薬品 (平成 8 年 4 月 1 日指定)

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

機構は、本剤を用いた診断法 (以下、本剤法) は、現行法による甲状腺ホルモン剤の服薬中断による甲状腺機能低下症状を回避できること、検査期間が短縮されること、さらに、現行法での長期の内因性 TSH 刺激による腫瘍増大のリスクの軽減についても期待できることから、有用であると考ええる。また、本剤法は成書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. p2246) にも記載があり、既に海外においてはコンセンサスが得られた診断法であると考ええる。以上より、本邦の甲状腺癌検査法の新たな選択肢として本剤を承認する臨床的意義はあるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

1) 全身シンチグラムについて

全身シンチグラムの評価において、国内外の第Ⅲ相試験ともに本剤法は現行法に比して「劣っている」とされた症例が「優れている」とされた症例より多かつたものの、「同等」以上 (「同等」+「優れている」とされた症例は、海外第Ⅲ相試験 (TSH-0601 試験) で 85.8% (109/127 例)、海外第Ⅲ相試験 (TSH-0101 試験) の I 群及び II 群では 92.0% (104/113 例) 及び 92.5% (99/107 例) と海外第Ⅲ相試験では比較的高い割合を示しており、「同等」以上の割合は臨床的に許容できる値と考えること、また、臨床現場では、本剤による全身シンチグラム単独で治療の要否を判断するものではなく、Tg 検査やエコー等、他の検査結果も踏まえて総合的に判断することを考慮すると、国内外の臨床試験での全身シンチグラムの優劣評価における現行法と本剤法の差は臨床的に問題となる差ではなく、日本人患者においても、本剤法の有効性は期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

2) Tg 試験について

現行法に換わる Tg 試験の選択肢として、本剤法を用いることは可能と考えるが、血清中 Tg 濃度は、ablation の有無に加え、転移や再発等の患者背景によって大きく異なるため、国内で多くを占める ablation 未施行の患者の場合は、ablation を前提とした海外の Tg 基準値を一律に適用できない点には注意すべきであり、検査結果の解釈は、様々な患者背景因子を考慮した上で専門医によってなされるべきであるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 甲状腺機能低下症状について

国内第Ⅲ相試験においては、症例数が限られていたこともあり、QOL 評価について本剤法と現行法との差は明確には示されなかったものの、甲状腺機能低下症状の発現は本剤法の方が現行法よりも少ないことが示されている。また、海外第Ⅲ相試験の QOL 評価では、現行法では QOL の有意な悪化が認められたものの、本剤法では QOL が低下しなかったという結果が得られていることから、本剤法は現行法に比べて患者の QOL 維持について、有用性が期待できるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験ともに、悪心、嘔吐等の消化器症状が10～20%程度に認められ、また海外第Ⅲ相試験では消化器症状に次いで頭痛が認められているが、そのほとんどが軽度から中等度であり、無処置で回復していることから許容できるものと考えられる。その他の注意すべき有害事象である過敏反応、インフルエンザ様症候群及び抗TSH抗体産生については、製造販売後調査において確認すべき事象と判断した。また、腎機能障害患者や肝機能障害患者に対する本剤の投与については、海外同様の注意喚起を行うことで国内臨床現場での使用は可能と考えるが、製造販売後調査による情報収集は必要と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 用法・用量について

機構は、本剤の用法について、海外第Ⅲ相試験（TSH \blacksquare -0101 試験）の 24 時間間隔 2 回の投与方法（以下、2 回法）と 72 時間間隔 3 回の投与方法（以下、3 回法）の比較において有害事象は、2 回法の方が 3 回法よりも発現頻度が高い傾向が認められたものの、そのほとんどが軽度から中等度であったことから、本剤の安全性は何れの投与方法においても許容できるものと考えられる。また、TSH \blacksquare -0101 試験において 2 回法と 3 回法の有効性に差は認められなかったこと、国内第Ⅲ相試験での本剤の投与方法は 2 回法のみであること、検査に要する期間（本剤投与開始日からシンチグラフィ施行までの日数：2 回法は 5 日間、3 回法は 10 日間）を考慮すると、本剤の用法を 2 回法とすることは妥当であると判断した。

以上より、本剤の用法・用量を「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。」とすることは妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 本剤法の対象について

欧米では、現行法及び本剤法による検査の対象は、基本的には分化型甲状腺癌における甲状腺切

除術後に ablation が施行されている患者と考えられるが、国内第Ⅲ相試験の対象とされた患者は、全摘術後ではあるものの ablation についての規定はなかった。機構は、本邦では全摘術及び ablation が施行される患者は限られているため、全摘術後の患者以外にも本剤法が用いられる可能性も否定できないと考えた。

専門協議において、本邦では分化型甲状腺癌の術式選択についてガイドライン等の指針はないが、片葉、部分切除などの例においても T₄ による TSH 抑制療法を行うことが多く、本剤法は術式によらず TSH 抑制療法を受けているすべての患者に使用される可能性があるとの意見、ablation 後の症例でも甲状腺機能が残存している症例もあることから、ablation の規定は不要との意見等が出された。協議の結果、国内第Ⅲ相試験では、全摘術を施行された症例を対象として有効性及び安全性が検討されていることから、本剤の対象は基本的には分化型甲状腺癌の全摘術を施行された患者に限定し、ablation の規定は設けないことで、専門委員の意見は一致した。また、機構は、分化型甲状腺癌患者で適応以外の術式が施行された症例や癌患者以外での甲状腺機能評価に本剤が使用される可能性については、適切な調査を行い、本邦における医療上の必要性が認められる場合には、速やかに臨床開発に着手するよう申請者に求めたところ、申請者は了承した。

6. 効能・効果について

本剤の申請時効能効果は以下の通りである。

【申請時効能・効果】

「分化型甲状腺癌で甲状腺摘出術を施行された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」

機構は、申請時効能効果では甲状腺摘出術の術式の範囲が明確でないため、専門協議での本剤法の対象についての議論及び国内外で実施された臨床試験の投与対象を踏まえ、本剤の効能・効果について修正を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第Ⅲ相臨床試験 (TSH-0601 試験) においては、甲状腺全摘/準全摘 (準全摘とは上皮小体を温存するために、これに接する甲状腺組織をわずか (1g 以下) 残す場合：甲状腺外科研究会 (現、日本甲状腺外科学会) の甲状腺癌取扱い規約第 6 版 (2005 年 9 月)) 術を施行された患者、又は複数回の手術により甲状腺全摘/準全摘術と同様になった患者を対象としており、全摘術のみでなく準全摘術の患者も対象としていた。これは、ablation を実施していない場合、全摘術を施行しても、結果として甲状腺組織が残存していることがあり、残存甲状腺組織量が準全摘と大きな違いはないこと、ablation を実施すれば、準全摘であっても残存甲状腺組織が破壊されることにより、全摘と同様の状態になることから、臨床的には全摘と準全摘を区別する必要がないからである。以上を踏まえ、当該試験における対象患者で、ablation の実施の有無別の有効性及び安全性を比較し、甲状腺全摘と準全摘術を施行された患者間での有効性及び安全性について考察した。有効性に関しては、ablation 無の全摘/準全摘術の症例 21 例では、1 例が本剤法、現行法ともに ¹³¹I 集積を認めず、残りの 20 例はいずれも ¹³¹I 集積を認め、1 例のみが現行法に劣り、残りは同等であった (表 29)。したがって、ablation の実施の有無で有効性に差異は認められなかった。

表 29 Ablation の実施の有無別：現行法との全身シンチグラフィの優劣比較
(TSH-0601 試験 2 回投与群)

Ablation		無	無	有	合計
術式		葉切除+左頸部廓清	全摘/準全摘	全摘/準全摘	
症例数		1	21	91	113
シンチ評価	同等以上	1 (100%)	20 (95.2%)	83 (91.2%)	104 (92.0%)
	劣る	0	1 (4.8%)	8 (8.8%)	9 (8.0%)

また、Ablation の実施の有無別の安全性に関し、本剤診断期の有害事象及び副作用の発現例数を表 30 に示す。有害事象及び副作用の発現率に大きな差異はなく、ablation の実施の有無の影響は認められなかった。

表 30 Ablation の実施の有無別：有害事象及び副作用の発現例数
(TSH-0601 2 回投与群)

Ablation	無	無	有	合計
術式	葉切除+左頸部廓清	全摘/準全摘	全摘/準全摘	
症例数	1	21	95	117
有害事象	1 件 1 例 (100%)	10 例 11 件 (47.6%)	35 例 61 件 (36.8%)	46 例 73 件 (39.3%)
副作用	0	7 例 7 件 (33.3%)	27 例 481 件 (28.4%)	34 例 55 件 (29.1%)

さらに、国内第Ⅲ相試験の対象患者において ablation 有無別（有 4 例、無 6 例）の有効性及び安全性に関しても特記すべき違いは認められなかった。

以上を踏まえ、全摘又は準全摘の両術式で、本剤の有効性及び安全性に差異はないと考えられ、本剤の効能・効果を以下のように修正したいと考える。

【効能・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」

機構は、以下のように考える。全摘術を施行しても甲状腺組織が完全に切除できていない症例も認められることから、残存甲状腺組織量について全摘術後と準全摘術後で臨床的に問題となる差があるとは考えにくい。したがって、全摘術と準全摘術の術式の違いが、本剤法の有効性及び安全性に問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと考える。さらに、国内第Ⅲ相試験の対象患者は全摘術後に限定されていたものの、海外第Ⅲ相臨床試験（TSH-0601 試験）では準全摘術後の患者も対象とされており、本剤は準全摘患者に対しても一定の有用性は期待できると考える。以上より、本剤法の対象患者として、全摘術に加え、準全摘術も含めることは妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

7. 製造販売後調査について

本剤に関する国内第Ⅲ相試験の症例数が 10 例と極めて限られており、現時点で得られている安全性及び有効性の情報量が乏しいことを踏まえ、製造販売後に本剤投与例全例を対象とした全例調査を実施することを承認条件とし、本剤の使用実態下での未知の副作用（特に重要な副作用）、副作用

発生状況の把握及び安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因を確認する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、製造販売後調査においては、甲状腺機能に関する検査値について情報収集すべきとの意見、抗 TSH 抗体産生の有無について調査すべきとの意見、現行法と比べ、本剤法で甲状腺機能低下症状がどの程度軽減されるかについて情報収集すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は製造販売後調査において、上記内容について情報収集が可能となるよう実施計画案の再検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査において、使用実態下における本剤の安全性と有効性を把握する目的で、調査に関して文書同意の得られた全症例を対象に、全例調査方式で使用成績調査を実施する。また、調査項目として、甲状腺切除術の術式（全摘、準全摘、それ以外の術式として亜全摘、部分切除、葉切除）、患者背景に腎機能障害又は肝機能障害の有無、甲状腺機能に関する検査値等を新たに設定するとともに、使用成績調査の中でアレルギー反応等、抗体産生の関与が懸念される事象が起きた全ての症例を対象として抗 TSH 抗体産生の有無について調査を行う。さらに、本剤投与前と投与後に甲状腺機能低下症状に関する項目（発汗の減少、皮膚の乾燥、寒がり、体重増加、便秘、嘔声等）を設定し、可能な限り情報収集する。

機構は、申請者の製造販売後調査計画は概ね妥当なものと判断した。なお、調査票等を含めた実施内容の詳細については申請者と協議中である。

また、製造販売後においては、本剤の診断法の手順や注意事項について医療従事者のみならず患者に対しても情報提供することが重要であり、双方に対する説明文書等の情報提供資材の作成が必要との機構の判断は、専門委員より支持された。以上を踏まえ、機構は、製造販売後における患者及び医療従事者に対する情報提供資材の作成を申請者に指示した。

8. その他

1) 製剤の規格について

機構は、製剤の重合体の規格値が、米国等における安定性試験成績及びロット分析結果を理由に申請時（A*%以下）より緩められた（■%以下）点について、種々の試験結果より■%未満に管理可能と判断し規格を狭めることを求めた。

申請者は、■%以上の重合体を含む製剤をヒトに投与した経験はないこと、及び重合体を約 A*%含む製剤（ロット S1*）が臨床試験（TSH■-0101 試験）で使用され、当該試験においてアレルギーが疑われる有害事象及び抗体産生が起こらなかったことを踏まえ、重合体の規格値を A*%以下とすると説明した。

機構は、回答を了承した。

2) 非臨床薬物動態（分布・代謝・排泄）について

機構は、分布、代謝及び排泄に関する試験が実施されていないのであれば、文献等の報告を参考に可能な限り本剤の分布、代謝及び排泄に関する情報をまとめ、参考資料として提出するよう申請者に求めたところ、申請者から適切な対応がなされた。提出された資料は、概ね妥当なものと判断した。

9. 審査報告(1)の訂正

- 5 頁 5、8 行目 ヒトチロトロピン アルファ → ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
- 14 頁 8 行目 また、注射用水 (1.2mL) が溶剤として添付される。 → 削除
- 25 頁 36 行目 検出限界 → 定量限界
- 26 頁 4 行目 有害事象の発現により 2 例が除外された → 1 例は有害事象により、もう 1 例は開始前の臨床検査値異常により中止となった
- 31 頁 9 行目 部分切除 10.5% (2/19 例) → 削除
- 52 頁 5 行目 酸素投与等 → ステロイド剤の投与、酸素吸入等

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品に該当し、原体及び製剤ともに、毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。

- 【効能・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ー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
- 【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。
- 【承認条件】 本剤は希少疾病用医薬品であり国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。