

再審査報告書

令和 2 年 4 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|--|
| 販 売 名 | タイロゲン筋注用 0.9 mg |
| 有 効 成 分 名 | ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え） |
| 申 請 者 名 | サノフィ株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 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 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2 mL 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 0.9 mg）を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。 |
| 承 認 年 月 日 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 20 年 10 月 16 日 2. 平成 24 年 5 月 25 日（効能追加） |
| 再 審 査 期 間 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 10 年 2. 1 の残余期間（平成 24 年 5 月 25 日～平成 30 年 10 月 15 日） |
| 承 認 条 件 | <ol style="list-style-type: none"> 2. 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 <p>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。</p> |
| 備 考 | 初回承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 28 年 12 月 13 日付け事務連絡）。 |

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、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に係る承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タイロゲン筋注用 0.9 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| 使用成績調査 | |
|--------------------------|--|
| 目的 | 日常診療における本剤の使用実態下での安全性及び有効性を把握すること。 |
| 重点調査項目 | アブレーション奏功率及び長期フォローアップの結果をできる限り収集する。 |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 診断補助：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を受ける患者。 アブレーション補助：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を受ける患者。 |
| 実施期間 | 診断補助：平成 21 年 1 月～平成 28 年 12 月 ^{*1} アブレーション補助：平成 24 年 5 月～平成 30 年 10 月 ^{*2} |
| 目標症例数 | 診断補助：1,000 症例（中間解析の目安） アブレーション補助：150 症例（中間解析の目安） |
| 観察期間 | Tg 試験又はシンチグラフィ実施後 2 週間 また、アブレーションの奏功確認を実施予定の場合、奏功確認実施後一定期間経過後まで。 |
| 実施施設数 | 診断補助：160 施設 アブレーション補助：144 施設 |
| 収集症例数 | 診断補助：4,737 例 アブレーション補助：8,017 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 診断補助：4,724 例 アブレーション補助：7,748 例 その他：2 例 ^{*3} |
| 有効性解析対象症例数 ^{*4} | 診断補助：4,611 例 アブレーション補助：7,564 例 |
| 備考 | ^{*1} 平成 28 年 12 月 13 日付け事務連絡を以て、診断補助に係る調査の調査期間は、平成 28 年 12 月末日までの投与症例の調査票を回収し固定するまでと変更した。 ^{*2} 平成 30 年 8 月 16 日以降に登録された症例については、患者登録のみを継続し、必要に応じて調査票を用いて適切な情報が入手できる体制を維持した。 ^{*3} 使用理由は、バセドウ病の放射性ヨウ素内服療法補助 1 例及び転移リンパ節の内照射前処置 1 例。 ^{*4} 安全性解析対象症例から計 299 例（分化型甲状腺癌以外の症例 176 例、甲状腺癌の手術歴が全摘・準全摘以外の症例 52 例、本剤を 24 時間間隔で 2 回投与されていない症例 31 例等；除外理由の重複あり）を除外した。 |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

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) は表 2 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。

表 2 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

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。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に入手し、再審査申請時までに医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) へ報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 8 例 15 件、予測できない重篤な副作用は 9 例 11 件であった。また、再審査期間中に収集した予測できない非重篤な副作用は 162 例 217 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上収集された副作用は表3のとおりであった。傾眠については、いずれも発現時の状況や発現時間等の詳細情報が得られなかった。便秘、感覚鈍麻については、甲状腺機能低下や合併症又は併用薬の影響、原疾患やその治療の影響も考えられた。肝機能異常については、甲状腺機能の変動に伴うものである可能性や併用薬の影響も考えられ、いずれも肝機能異常の症状はなく、非重篤な検査値異常のみであった。その他の副作用に関しても、本剤との関連が明確な副作用は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断したが、今後も引き続き情報収集に努める。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|-------------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 170 | 228 | 9 | 11 | 162 | 217 |
| 神経系障害 | 30 | 35 | 1 | 1 | 29 | 34 |
| 感覚鈍麻 | 9 | 10 | 0 | 0 | 9 | 10 |
| 傾眠 | 11 | 14 | 0 | 0 | 11 | 14 |
| 心臓障害 | 7 | 7 | 2 | 2 | 5 | 5 |
| 動悸 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| 血管障害 | 8 | 10 | 0 | 0 | 8 | 10 |
| ほてり | 6 | 8 | 0 | 0 | 6 | 8 |
| 胃腸障害 | 22 | 23 | 1 | 1 | 21 | 22 |
| 便秘 | 11 | 11 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| 肝胆道系障害 | 12 | 12 | 0 | 0 | 12 | 12 |
| 肝機能異常 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 22 | 23 | 1 | 1 | 21 | 22 |
| 筋痙縮 | 9 | 9 | 0 | 0 | 9 | 9 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | 16 | 0 | 0 | 16 | 16 |
| 熱感 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| 腫脹 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| 臨床検査 | 20 | 32 | 0 | 0 | 20 | 32 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 6 | 6 | 0 | 0 | 6 | 6 |

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

5.1.1. 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¹⁾は2,073例であった。欧米におけるガ

¹⁾ 有効性解析対象症例のうち、下記①及び②に該当する症例を除き、

① 本剤2回目投与後のTg検査結果が無い症例

② 本剤2回目投与後のTg検査実施日が、本剤2回目投与後7日目以降の症例

かつ、正常甲状腺細胞の残存やTg測定に干渉しTg測定を困難にする抗Tg抗体の影響を考慮して、下記③かつ④に該当する症例とした。

③ 放射性ヨウ素による残存甲状腺破壊歴「有」の症例、④ 抗Tg抗体「無」の症例

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 2 ng/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 10 ng/mL 未満及び 10 ng/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 (表 4)。

表 4 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 < 10 ng/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 |
| 10 ng/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、甲状腺ホルモン剤中断法による追加診断の実施率は 0.5% と少なかった。

5.1.2. 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。

5.1.3. 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。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 3 件で、うち 2 件は異物混入の可能性についての報告、他 1 件は本剤にバンコマイシン塩酸塩のキャリアオーバーが検出されたとの報告であったが、いずれも情報入手時点で検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。なお、再審査期間中に機構に報告した研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、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に係る承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上