

様式 7

(新聞発表用)

1	販 売 名	タイロゲン筋注用0.9mg
2	一 般 名	
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアルを日局注射用水1.2mLで溶解した時の1.0mL中に、 有効成分 ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 0.9mg含む。
5	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。
6	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。
7	備 考	本剤は、希少疾病用医薬品であり、分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、診断補助剤である。

日本標準商品分類番号
87799

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	

生物由来医薬品
指定医薬品・処方せん医薬品⁽¹⁾

遺伝子組換え甲状腺癌診断補助剤

タイロゲン筋注用 0.9mg

THYROGEN[®]

ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
筋注用凍結乾燥製剤

貯法	2～8℃、遮光保存
使用期限	外箱に記載

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアルを日局注射用水 1.2mL で溶解した時の 1.0mL 中

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

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

2. 性状

本剤は白色～類白色の凍結乾燥粉末もしくは塊で、日局注射用水 1.2mL に溶解した時の水溶液の pH は 6.5～7.5 である。

【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。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与 24 時間後とする。スキヤニングは、放射性ヨウ素投与 48 時間～72 時間後に行う。Tg 試験を実施する時の血清検体の採取は、本剤最終投与 72 時間後とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 転移癌のある甲状腺癌患者
[腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性がある。
(局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、本剤の投与に先立ち、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与する

ことを推奨する。)]

- (2) 心疾患を有する又は既往歴のある患者、多量の残存甲状腺組織がある患者
[血清中の甲状腺ホルモン濃度が上昇することがある。また、ごく稀に甲状腺機能亢進症や心房細動を発現するとの報告がある。]
- (3) ウシ甲状腺刺激ホルモンの投与を受けたことのある患者
過敏症状発現の可能性を上昇させるおそれがある。
- (4) 腎機能障害患者
[放射性ヨウ素の服用量は、核医学医師によって注意深く選択されるべきである。透析を必要とする末期腎不全患者では、本剤の排泄が遅くなり、高い血中濃度の延長をもたらす。]
- (5) 肝機能が低下している患者
[投与経験が少なく安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、甲状腺癌患者の管理に精通した医師の監督下に使用すべきである。
- (2) タイロゲン投与後の Tg 濃度は、一般に、甲状腺ホルモン投与中止後の Tg 濃度よりも低く、両処置間での Tg 濃度は必ずしも相関しない。
- (3) 本剤はたん白質製剤であるため、重篤な過敏症状が発現する可能性は否定できないので、観察を十分に行い、過敏症状等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤の投与後に、残存甲状腺組織または転移癌の増大が起きることがあり、これにより、腫瘍部位によっては、急性症状を示すことがある。例えば、片麻痺、不全片麻痺又は視力喪失が、中枢神経系転移癌患者で生じた。本剤投与後に、転移部位での喉頭浮腫痛や気管切開を要する呼吸困難も認められている。局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することを推奨する。

3. 副作用

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

海外臨床試験 (2 試験) において報告された副作用は以下の通りである。(381 症例)

	10%以上	1～10%	1%未満
消化器	悪心	嘔吐	下痢、消化不良、食欲不振、口渇
精神神経系		錯感覚、浮動性めまい、頭痛	情動不安定
血液			白血球減少
血管系			血管拡張
循環器			低血圧
呼吸器			呼吸困難

皮膚		蕁麻疹、紅斑性丘疹、発疹*
眼		眼球炎
その他	無力症、インフルエンザ様症状**	高コレステロール血症、浮腫、投与部位反応、味覚異常

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

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

海外臨床試験での3例および一般臨床試験の1例が、推奨されたものより高濃度の本剤の投与を受けた。1例は1.8mgの筋肉内投与後に悪心が発現し、1例は2.7mgの筋肉内投与後に脱力、浮動性めまい及び頭痛を併発した。残りの1例は3.6mgの筋肉内投与後に悪心、嘔吐及びぼてりが発現した。一般臨床試験では、甲状腺摘出術が施されていない77歳の患者に、6日間で本剤0.9mgの4回投与を受け、2日後に心房細動、心代償不全及び致命的な心筋梗塞を発現した。

さらに臨床試験で1例が、本剤の静脈内投与後に症状を発現した。この患者は、本剤0.3mgを単回静脈内投与され、15分後に重度の悪心、嘔吐、発汗、低血圧及び頻脈が発現した。

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

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

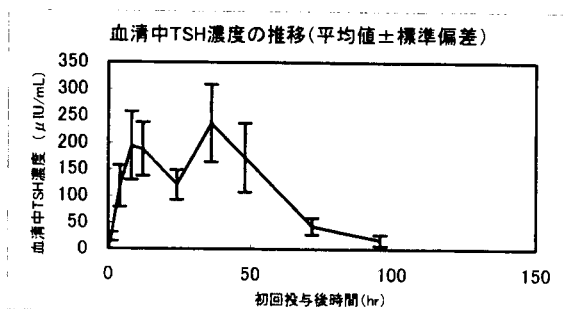
- タイロゲン誘発 Tg 試験を放射性ヨウ素シンチグラフィと併用しても、甲状腺癌を検出できない、あるいは疾患の程度を過小評価する危険性があることに注意が必要である。必要に応じて、甲状腺ホルモン投与中止後に放射性ヨウ素シンチグラフィを併用して Tg 試験を実施することを考慮すべきである。
- 抗 Tg 抗体は Tg 測定に干渉し、Tg 濃度の正しい測定を困難にする。従って、抗 Tg 抗体陽性症例においては、タイロゲン投与後の放射性ヨウ素スキャン像が陰性もしくは低レベル期であっても、例えば、甲状腺癌の局在及び程度を確認するための甲状腺ホルモン投与中止後スキャンを追加実施する等を考慮すべきである。
- 本邦においてタイロゲンを甲状腺癌放射線照射切除療法目的として放射性ヨウ素取り込み促進のために使用する際の有効性、安全性は確立していない。

【薬物動態】

分化型甲状腺癌により甲状腺全摘術を施行された患者(日本9例)および全摘/準全摘術を施行された患者(米国3例)にタイロゲン0.9mgを24時間間隔で2回投与した国内¹⁾および海外²⁾臨床試験における血中濃度パラメータ(平均値±標準偏差)、国内臨

床試験における血清中 TSH 濃度の推移(平均値±標準偏差)

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



【臨床成績】

1. 国内第Ⅲ相臨床試験¹⁾

3施設において合計10例の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)により甲状腺を全摘し、その後の残存甲状腺組織、分化型甲状腺癌及び転移癌の有無を診断する予定の患者を対象とした臨床試験では、放射性ヨウ素シンチグラムの評価において、本剤投与方法と甲状腺ホルモン投与中止法を比較すると、「同等」以上が70%となった。また、甲状腺ホルモン中止法における陽性患者に対する本剤投与方法でのTg試験単独及び放射性ヨウ素シンチグラフィとの併用に関して、それぞれの感度は100%(3/3例)及び90%(9/10例)となった。

評価	例数(%)
優れている(本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	0例(0%)
同等(本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	7例(70%)
劣っている(本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	3例(30%)
同等以上(本剤投与≥甲状腺ホルモン投与中止法)	7例(70%)

2. 海外第Ⅲ相臨床試験²⁾

分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)で甲状腺全摘、準全摘術を施行された患者(113例)を対象とした臨床試験では、放射性ヨウ素シンチグラムの評価において、本剤投与方法と甲状腺ホルモン投与中止法を比較すると、「同等」以上が92.0%となった。また、甲状腺ホルモン中止法における陽性患者に対する本剤投与方法でのTg試験単独及び放射性ヨウ素シンチグラフィとの併用に関して、それぞれの感度は72%(41/57例)及び88%(50/57例)となった。

評価	例数(%)
優れている(本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	3例(2.7%)
同等(本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	101例(89.4%)
劣っている(本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	9例(8.0%)
同等以上(本剤投与≥甲状腺ホルモン投与中止法)	104例(92.0%)

【薬効薬理】

本剤は、甲状腺由来細胞へのヨウ素摂取促進作用や甲状腺ホルモン及びTg産生促進作用を示す、ヒト型甲状腺刺激ホルモンの遺伝子組み換え製剤である。

1. ウシ甲状腺膜を用いたcAMP産生作用

ウシ甲状腺のミクロソーム分画を用いた*in vitro*試験において、本剤による用量依存的なcAMPの産生作用が認められた。

2. 甲状腺刺激作用

マウスに甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン(T₃)をあらかじめ経口又は皮下投与して甲状腺機能を低下させた後、ヒトチロトロピン アルファを腹腔内に投与すると、血漿中チロトロピン(T₄)が用量依存的に増加した。

また、カニクイザルにヒトチロトロピン アルファを筋肉内投与すると、用量依存的に血漿中T₃及びT₄の増加が認められた。

3. 放射性ヨウ素摂取促進作用

アカゲザルにヒトチロトロピン アルファの筋肉内投与を行い、続いて放射性ヨウ素(¹²⁵I)を静脈内投与したところ、頭部への¹²⁵I摂取率増加が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）

Thyrotropin human alfa (genetical recombination)

化学名：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）

【取扱い上の注意】

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

【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。

【包装】

タイロゲン筋注用 0.9mg：2 バイアル

【主要文献】

- 1) 佐藤製薬株式会社 社内資料；有効性、安全性及び薬物動態
- 2) Meier CA, Braverman LE, et al, J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(1):188-196.
- 3) Haugen BR, Pacini F, et al, J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1):3877-3885

【文献請求先】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部
〒107-0051 東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号
TEL 03-5412-7817
FAX 03-3796-6560

（輸入品）

製造販売元 佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号