

《原 著》

SKG-02 (ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)) の 分化型甲状腺癌の術後診断における有効性、 安全性および薬物動態の検討

——日本人におけるプロスペクティブな多施設オープン試験——

小西 淳二*¹ 玉木 長良*² 中駄 邦博*² 日下部きよ子*³
牧 正子*³ 神戸 雅子*³ 東 達也*⁴ 遠藤 啓吾*⁵
池窪 勝治*⁶ 横山 邦彦*⁷ 久保 敦司*⁸ 石川 直文*⁹

要旨 【目的】本試験は、分化型甲状腺癌の日本人被験者を対象に、術後診断における SKG-02 (rhTSH, チロトロピン アルファ) の有効性、安全性および薬物動態を評価することを目的とした。

【方法】分化型甲状腺癌の 10 例の成人日本人被験者を対象とし、SKG-02 を用いた全身シンチグラフィおよび血清サイログロブリン (Tg) 試験と、甲状腺ホルモン剤中断法 (現行法, thyroid hormone withdrawal) によるこれらの検査を比較するプロスペクティブな多施設共同オープン試験を実施した。甲状腺由来組織によって取り込まれた放射性ヨウ素を検出する全身シンチグラムの診断能、および画像解像度、全身シンチグラフィおよび Tg 試験単独または併用の診断感度、甲状腺機能低下症状および有害事象の発現頻度を評価した。また、最高血中濃度 (Cmax), Cmax 到達時間 (Tmax), 血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) を求めた。【結果】3 名の全身シンチグラム評価委員 (核医学専門医, 治験実施施設以外に所属) が、盲検下で、タイプ分類基準に従い分類した 10 例中 7 例の SKG-02 全身シンチグラムは、甲状腺由来組織の放射性ヨウ素取込みの検出力において、対応する現行法全身シンチグラムに対し、“同等”と評価された。試験結果は、エンドポイントである 60% の有効率を上回った。SKG-02 を用いた Tg 試験は、3 例中 3 例で甲状腺癌組織の存在を示唆した。甲状腺機能低下症状は、SKG-02 診断期 (甲状腺機能正常期間) より現行法診断期の方が多く発現した。SKG-02 と因果関係がある重度または重篤な有害事象はなく、本剤は忍容性に優れていた。薬物動態評価対象の 9 例において、SKG-02 投与後の Cmax は $240.8 \pm 65.9 \mu\text{IU/ml}$, Tmax は 28.75 ± 14.21 時間, AUC は $11,414 \pm 3,462 \mu\text{IU} \cdot \text{hr/ml}$ であった。【結論】SKG-02 は、現行法に伴う甲状腺機能低下症の発現を回避し、分化型甲状腺癌の日本人被験者の術後診断において有効かつ安全であることが示された。有効性、安全性および薬物動態の結果は、海外の第 III 相試験と類似していた。

(核医学 47: 479–496, 2010)

*1 杉田玄白記念公立小浜病院

*2 北海道大学医学部附属病院核医学診療科

*3 東京女子医科大学病院放射線科

*4 京都大学医学部附属病院核医学科

*5 群馬大学医学部核医学科

*6 神戸市立中央市民病院核医学科

*7 金沢大学医学部核医学診療科

*8 慶應義塾大学医学部放射線科

*9 伊藤病院内科

受付: 22 年 5 月 11 日

最終稿受付: 22 年 7 月 28 日

別刷請求先: 福井県小浜市大手町 2-2 (☎ 917-8567)

杉田玄白記念 公立小浜病院

院長 小 西 淳 二

I. 緒言

分化型甲状腺癌のため、甲状腺全摘術を受けた患者では、甲状腺癌以外にヨウ素を濃縮しサイログロブリン (Tg) を産生／分泌する組織を持たないことから、放射性ヨウ素を用いた全身シンチグラフィ¹⁾や Tg 試験²⁾あるいはそれらの組合せ³⁾により分化型甲状腺癌の再発あるいは転移癌の診断が可能である。しかし、甲状腺を全摘した患者は、甲状腺ホルモン剤 {サイロキシシン (T₄) またはトリヨードサイロニン (T₃)} を服用しており、内因性 TSH の分泌が抑制されている。そのため甲状腺由来細胞 (甲状腺残存組織または甲状腺癌細胞) への ¹³¹I の摂取および甲状腺由来細胞の Tg の産生／分泌も抑制されており、感度の高い診断を実施することは不可能である。したがって、内因性 TSH の分泌を促進して診断の感度を高めるためには、診断に先立ち甲状腺ホルモン剤の投与を 2 週間以上中断することが必要となり、患者はその間、甲状腺機能低下症状を発現する。診断終了後に甲状腺ホルモン剤の投与が再開されるが、甲状腺機能低下症状が消失するのに 3~4 週間を要するため、長期にわたり患者の生活の質 (QOL) が著しく低下する。そのほかにも甲状腺機能低下に伴い腎機能の低下⁴⁾や血清脂質の上昇⁵⁾がみられることも知られている。また、甲状腺ホルモン剤投与中断期間を含め長期にわたり甲状腺癌細胞が内因性 TSH に刺激されることになり、甲状腺癌の増殖が促進されることが懸念されている^{6,7)}。

甲状腺ホルモン剤服用中断とそれに伴う甲状腺機能低下を避ける方法は、ヒト組換え甲状腺刺激ホルモン (rhTSH) を用いることである。林崎らはヒト TSH β 鎖遺伝子をクローニングし⁸⁾、 α 鎖と β 鎖の両 cDNA を組込んだベクターをチャイニーズハムスター卵巣細胞株に導入することにより rhTSH の生成に成功した⁹⁾。その後米国 Genzyme 社にてこの rhTSH (ヒトチロトロピン アルファ, Thyrogen®, Genzyme, Cambridge, MA, USA および佐藤製薬株式会社) の大量生産工程が確立された。

ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) (SKG-02) の米国および欧州で行われた臨床試験で、SKG-02 は分化型甲状腺癌の診断補助薬として、1) 現行法診断に匹敵する診断能を持つこと、2) 診断期間が現行法診断に比べて 2 週間以上短縮できること、3) 甲状腺ホルモン剤投与中断に伴う甲状腺機能低下症状の発現および患者の QOL の低下が現行法診断に比べて有意に少ないこと、4) 安全性にも問題がないことが示された^{10~14)}。

しかし、海外の第 III 相臨床試験に東アジア人の情報はほとんど含まれていない。一方、薬剤によっては、薬物動態、薬力学において人種差があることが知られている^{15~17)}。

そこで分化型甲状腺癌の日本人被験者の術後診断における SKG-02 の有効性、安全性、甲状腺機能低下症に対する影響および薬物動態を評価するためプロスペクティブな多施設共同オープン試験を実施した。

なお、SKG-02 はわが国で「希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ)」の指定を受けた。

II. 対象および方法

本試験は以下の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない分化型甲状腺癌により甲状腺全摘術を受けた患者を対象として、北海道大学医学部附属病院、東京女子医科大学病院および京都大学医学部附属病院において 2002 年 4 月~2003 年 7 月の間に実施された。

1. 対象

1) 選択基準

① 分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌) と診断され、甲状腺全摘術を受け (全摘以外の手術を繰り返した結果、全摘と同等となった患者を含む)、② ¹³¹I 全身シンチグラフィで ¹³¹I の取込みが予想される患者、③ 20 歳以上、70 歳以下の患者、④ 甲状腺摘出または甲状腺手術から 6 週間以上経過した患者、⑤ 甲状腺ホルモン剤の投与を 1 ヶ月以上継続している患者、⑥ 放射性ヨウ素による内照射治療 (残存甲状腺組織の破壊を含む) を行った場合は、治療後 4 ヶ月以上経過した患者、⑦ 試

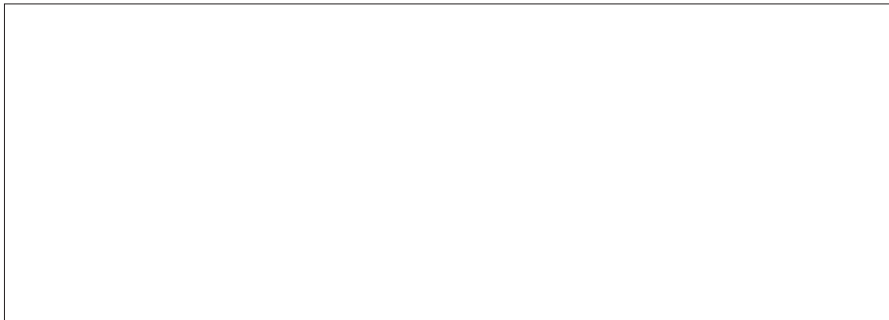


Fig. 1 The study design.

Patients received SKG-02, i.m., every 24 hr for two doses. Twenty-four hours after the second dose of SKG-02, 111 MBq (3 mCi) ^{131}I were administrated orally, and whole body scintigram was obtained 48 hr later. Following the end of SKG-02 phase, they were provided with a 2-week washout period and then entered into thyroid hormone withdrawal (THW) phase with the conventional method, i.e., similar diagnostic procedures were performed again 2 weeks after THW. Subjects were put on low iodide diet from 2 weeks before scintigraphy of each phase. dxWBS, diagnostic whole-body scintigraphy.

験開始前 4 週間以内の血清 TSH 値が正常範囲 (0.500~5.00 $\mu\text{U/ml}$) の上限値以下の患者, ⑧ 試験の説明を受け, 文書同意が得られた患者.

2) 除外基準

① 放射性ヨウ素摂取能のない甲状腺悪性腫瘍 (未分化癌, 髄様癌および悪性リンパ腫) 患者, ② 甲状腺以外の原因で放射性ヨウ素摂取能の低下がみられる患者 (例: うっ血性心不全) あるいは放射性ヨウ素全身シンチグラフィで偽陽性であった患者 (例: 炎症性肺疾患, 腎嚢胞あるいは睾丸瘤), ③ 下垂体機能障害あるいは他の医学上の原因により, 甲状腺ホルモン剤の中断が不可能なため, 放射性ヨウ素シンチグラフィの実施が禁忌とされる患者, ④ 重篤な疾病 (心臓病, 心肺機能低下, 進行した腎疾患, 進行した肝疾患および進行した肺疾患) および重篤な活動性の感染症を有する患者, ⑤ 本試験の開始前にヨウ素造影剤を投与された患者 (4 週間以内に静脈内投与, 2 ヶ月以内にクモ膜下投与, 3 ヶ月以内に胆嚢撮影用造影剤の投与), ⑥ 気管切開術を施行している患者, ⑦ 現在, 甲状腺機能に影響を及ぼす薬剤 (コルチコステロイドの内服および注射剤, または炭酸リチウム剤) を使用している患者, ⑧ 妊娠中もしくは妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者お

よび本試験期間中に妊娠を希望する患者 (不妊手術を受けた患者や閉経後 2 年以上経過している患者は試験対象除外基準に抵触しない), ⑨ 本試験をすでに終了した患者 (本試験に 2 回目の参加), ⑩ 以前にウシ TSH を投与されたことのある患者, ⑪ 献血終了後 4 ヶ月以内である患者, ⑫ 現在, 他の試験に参加している患者あるいは他の試験に参加し終了後 4 ヶ月以内である患者, ⑬ その他, 治験責任医師または治験分担医師が不適切と判断した患者.

2. 試験方法

1) 治験薬

佐藤製薬株式会社より提供された SKG-02 (製造元: Genzyme, Cambridge, MA, USA, 1 バイアル中にヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) 1.1 mg を含有する凍結乾燥注射剤) を用いた.

2) 使用方法

SKG-02 の 1 バイアルに注射用水 1.2 ml を加えて溶解し, その 1.0 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 回投与した.

3) 試験方法

(1) 試験デザイン

SKG-02 投与後の診断 (SKG-02 診断期) と現行

Table 1 System for classifying study dxWBS scan sets according to radioiodine uptake by remnant or malignant thyroid tissue

Classification Subclassification	Criteria for classification* Criteria for subclassification*
0	No evidence of thyroid remnant or WDTC within the thyroid bed
1	Evidence of thyroid remnant or WDTC within the thyroid bed
2	Evidence of WDTC metastases in the neck
2A	Solitary focus of uptake
2B	Multiple foci** of uptake
3	Distant metastases in soft tissue of the chest
3A	Uptake in the mediastinum but not in the lungs
3B	Nodular focus or foci** of uptake in the lungs
3C	Diffuse uptake in the lungs
3D	Any combination of 3A, 3B or 3C
4	Distant metastases outside the soft tissue of the chest
4A	Solitary focus in the skeleton
4B	Multiple foci** in the skeleton
4C	Solitary focus or multiple foci** of uptake in the liver
4D	Solitary focus or multiple foci** of uptake in the brain
4E	Any combination of 4A or 4B with 4C or 4D

WDTC, well-differentiated thyroid cancer

* Classification and subclassification was based on the most advanced disease stage of pathological uptake that was detected.

** Multiple foci of uptake were defined as those in clearly separate areas of an organ or body compartment.

法診断 (甲状腺ホルモン剤投与中断後の診断, 現行法診断期) の自己対照法による多施設共同, オープン比較試験とした (Fig. 1).

(2) 試験方法

SKG-02 診断期: 甲状腺ホルモン剤投与中の被験者に SKG-02 を 24 時間間隔で 2 回投与し, 全身シンチグラム等の診断および薬物動態の測定を実施した.

現行法診断期: SKG-02 診断期終了に続き 2 週間の Washout 期間後, 現行法診断期として, 2 週間の甲状腺ホルモン剤中断後, 同様の診断を実施した.

(3) 全身シンチグラフィおよび放射性ヨウ素摂取率の測定

放射性ヨウ素 (^{131}I , 111 MBq (3 mCi)) カプセル投与 48 時間後および 72 時間後 (任意) の前面および後面の全身画像, および必要に応じ頭部, 頸

部, 胸部, 腹部, 骨盤および大腿部を含む前面および後面のスポット画像を撮像した.

甲状腺床における放射性ヨウ素摂取率は, 本試験で全身シンチグラフィを実施したすべての被験者で測定した. 甲状腺摂取率はコンピュータに接続したデジタルカメラによる ROI (region of interest) 分析により測定した.

なお, SKG-02 診断期と現行法診断期の ROI 分析は同一の部位で実施し, ^{131}I 標準物質として, 3.7 MBq (0.1 mCi) の ^{131}I を使用した.

(4) 血清 Tg および抗 Tg 抗体 (TgAb) の評価

初回 SKG-02 投与前, SKG-02 最終投与の 72 時間後, 現行法診断期の全身シンチグラフィ実施時に検体の採血を行った. 血清 Tg 値は RIA 法 (株式会社エスアールエル) を用い測定した. 血清 Tg が 5 ng/ml (カットオフ値) 以上の被験者を陽性とした.

また、抗 Tg 抗体は、RIA 法 (株式会社エスアールエル) を用い測定した。基準値は 0.3 IU/ml 以下であった。

(5) 血清 TSH および抗 SKG-02 抗体の測定

血清 TSH は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法、株式会社エスアールエル) を用い測定した。

血清 TSH の正常範囲は 0.5~5.0 μ IU/ml であった。

ベースラインは初回 SKG-02 投与直前の値とした。SKG-02 最終投与の 72 時間後、現行法診断期の ^{131}I 投与前において血清 TSH 測定のための検体の採血を行った。初回 SKG-02 投与前、現行法診断期の ^{131}I 投与前に抗 SKG-02 抗体の測定を行った。

抗 SKG-02 抗体は ELISA 法を用いて米国 Genzyme 社で測定した。

(6) その他の観察、検査および調査項目

甲状腺ホルモン (FT_3 , FT_4), 尿中ヨウ素, 尿中クレアチニン, 体温, 血圧, 脈拍数, 臨床検査値 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査), 被験者の QOL, 併用薬剤, 有害事象, 被験者背景

4) 評価項目

(1) 有効性

① 主要評価項目

治験実施医療機関に属さない全身シンチグラム評価委員 (評価委員) 3 名が、SKG-02 診断期、現行法診断期における同一被験者の全身シンチグラムを盲検下で、Table 1 に示す基準に従いタイプ分類し、判定結果を比較して優劣比較を行った。3 名の評価委員のうち 2 名以上の分類が同一であった場合、その分類を採用した。3 名中 2 名以上の分類が一致しなかった場合は協議により再評価・分類した。SKG-02 期と現行法診断期の 2 つの分類が同一である場合は「同等」とし、異なる場合は、タイプ分類の数字が大きく、アルファベット順が進んでいる方を「優れている」とした。

② 副次評価項目

評価委員 3 名は盲検下で全身シンチグラムの画像解像度を判定した。治験責任医師または治験分担医師は非盲検下で全身シンチグラムをタイプ分

類し、判定結果を比較しての優劣比較、画像解像度を判定した。また、診断的有用性について、Tg 試験単独での診断感度、放射性ヨウ素全身シンチグラム単独での診断感度、Tg 試験と放射性ヨウ素全身シンチグラム併用による診断感度を、QOL として甲状腺機能低下症の発現状況を評価した。

(2) 安全性

安全性は、被験者への問診、被験者からの有害事象の報告、診察、バイタルサイン測定、SKG-02 投与前、投与 48 時間後 (^{131}I 投与前) および現行法診断期の ^{131}I 投与前の臨床検査値 (血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査) から評価した。

(3) 薬物動態

初回 SKG-02 投与前、投与 1, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 時間後に採血し、検体の血清 TSH 測定値を用いて、最高血中濃度 (C_{max}), 最高血中濃度到達時間 (T_{max}), 血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出した。

5) 統計手法

有効性評価に関する主要解析対象集団は、有効性評価に関する最大の解析対象集団 (FAS: Full Analysis Set) とした。Tg 試験による診断的有用性評価のための解析集団は、甲状腺床の ^{131}I 摂取率が 1% 未満の症例からなる集団とした (Tg-FAS)。安全性評価については、本試験に参加し、治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。甲状腺機能低下症状についての優劣比較に関しては、各項目および集計した延べ症例数に対し二項検定を実施した。

(1) 有効性評価

① 主要評価は、盲検下での全身シンチグラム評価委員による全身シンチグラムのタイプ分類の優劣比較で、SKG-02 診断期が現行法診断期と「同等以上」と評価された割合を求めた。本試験に組み込まれる被験者は、全身シンチグラム陽性被験者であると想定された。海外における臨床試験において、全身シンチグラム陽性被験者での SKG-02 診断期の全身シンチグラムが、現行法診断期の全身シンチグラムと同等以上であった割合は、71%¹²⁾ または 84%¹¹⁾ であったことから、

SKG-02 投与後の全身シンチグラムで同等以上となる真の割合を 75% と仮定した。本試験では多くの症例を組み入れることが困難であることから、バラツキによる同等性の許容範囲を 15% に設定し、本試験で現行法診断期と同等以上である全身シンチグラムの割合が 60% 以上であれば、海外の有効性と同程度であると予め規定した。

② 副次評価の QOL の評価において、甲状腺機能低下症状の発現状況の調査は、SKG-02 診断期の 5 日目、現行法診断期の 3 日目に行った。甲状腺機能低下症の発現状況は Billewicz らの方法¹⁸⁾を参考に、調査表に基づくアンケートを実施した。治験責任医師／治験分担医師は、16 項目の甲状腺機能低下症状に対し、問診から「ない」、「疑われる」、「ある」に分類した。診断的有用性評価では、現行法診断期の全身シンチグラムまたは Tg 試験陽性の被験者における SKG-02 での陽性

一致率を求めた。また、評価委員ごと、治験責任医師または治験分担医師による全身シンチグラムのタイプ分類の優劣比較を主要評価と同様に行った。

Table 2 Patient characteristics

Characteristic	Value
Study center, n (%) of patients	
Hokkaido University Hospital	7 (70%)
Tokyo Women's Medical University	2 (20%)
Kyoto University	1 (10%)
Age, years	
Mean $\pm$ SD	59.4 $\pm$ 6.8
Sex, n (%)	
Female	5 (50%)
Height, cm	
Mean $\pm$ SD	163.5 $\pm$ 10.4
Body weight, cm	
Mean $\pm$ SD	67.3 $\pm$ 10.3
Past history, n (%)	
Present	6 (60%)
Absent	4 (40%)
Complications, n (%)	
Present	9 (90%)
Absent	1 (10%)
WDTC histology, n (%)	
Papillary	5 (50%)
Follicular	5 (50%)
Time since WDTC diagnosis, years	(n=9)
Mean $\pm$ SD	15.1 $\pm$ 14.1
Prior treatment of WDTC, n (%)	
Total thyroidectomy*	10 (100%)
Other	4 (40%)
Radioiodine thyroid remnant ablation	4 (40%)
Purpose of study dxWBS**	
Checking indication for ¹³¹ I therapy	9 (90%)
Detection of metastasis	8 (80%)
Post-thyroidectomy diagnostic follow-up	6 (60%)
Other	1 (10%)

SD, standard deviation

* Greatest extent of thyroidectomy; 3 patients (30%) underwent multiple surgeries for thyroidectomy.

** In some cases, there was more than one purpose for WBS.

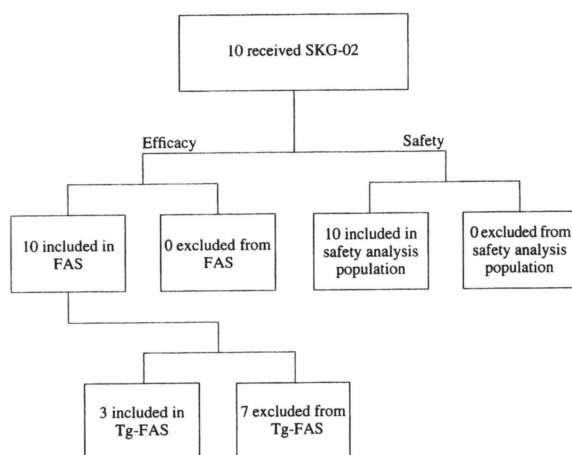


Fig. 2 Disposition of patients included in efficacy and safety evaluation.

All of the 10 patients receiving SKG-02 were included in the FAS for efficacy because there was no problem with respect to the inclusion or exclusion criteria or treatment with SKG-02. Furthermore, 3 of the 10 patients adopted as the FAS were adopted as the Tg-FAS after 7 were excluded because of “¹³¹I uptake $\geq$ 1%” both in SKG-02 phase and in THW phase with the conventional method in 4 patients and “¹³¹I uptake $\geq$ 1%” in THW phase with the conventional method in 3 patients.

FAS: Full Analysis Set

III. 結 果

1. 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を Fig. 2 に示した。10 名の患者から文書による同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。その結果、すべての患者が本試験に登録され、SKG-02 が投与された。

SKG-02 診断期に SKG-02 が 2 回投与され、Washout 期間を経て現行法診断期に診断・評価の行われた試験完了例は 10 例 (100%) であり、試験未完了例はなく、すべての被験者 (10 例) が FAS 採用となった。

また、FAS 採用 10 例のうち、SKG-02 診断期および現行法診断期において「 ^{131}I 摂取率が 1% 以上」4 例、現行法診断期において「 ^{131}I 摂取率が 1% 以上」3 例の計 7 例が除外され、3 例が Tg-FAS

採用となった。

なお、安全性評価の解析対象集団としては、「安全性解析対象集団」(10 例) を対象とした解析を行った。

2. 被験者背景

被験者背景を Table 2 に示した。

被験者集団は、術後経過観察中の 45~67 歳の患者で構成された。

分化型甲状腺癌の一般的な患者統計結果と異なり、男性と濾胞癌の割合が多かったが、有意な偏りはなかった (Table 2)。

3. 有効性の評価

1) 主評価項目

(1) 全身シンチグラムのタイプ分類

評価委員による診断期別の全身シンチグラムのタイプ分類結果を、Table 3 に示した。各診断期

Table 3 Classification of radioiodine uptake by remnant or malignant thyroid tissue* of dxWBS scan sets in individual patients

Pat. no.	SKG-02 dxWBS		THW dxWBS	
	Evaluation Committee** classification	Investigator or subinvestigator** classification	Evaluation Committee** classification	Investigator or subinvestigator** classification
1	3C	3C	3C	3C
2	4B	4B	4B	4B
3	1	1	4B	1
4	1	1	1	1
5	0	0	1	1
6	4A	4A	4A	4A
7	2B	2B	2B	2B
8	1	1	1	1
9	4A	4A	4A	4A
10	3C	4A	4B	4B

SKG-02 dxWBS, diagnostic whole body scan performed during the first phase of the study, with thyrotropin stimulation provided by SKG-02; THW dxWBS, diagnostic whole body scan performed during the second phase of the study, with endogenous thyroid-stimulating hormone stimulation

* See Table 1 for explanation of dxWBS scan grading system.

** The Evaluation Committee comprised three independent nuclear medicine physicians blinded to the phase in which the scan set was taken and to any other information about the patient; the investigator or subinvestigator was the patient's attending nuclear medicine physician, who performed the scanning, and who evaluated the scan set while aware of the study phase and the patient's other information. The Evaluation Committee made the assessment for the study's primary endpoint, the investigator/subinvestigators for a secondary endpoint.

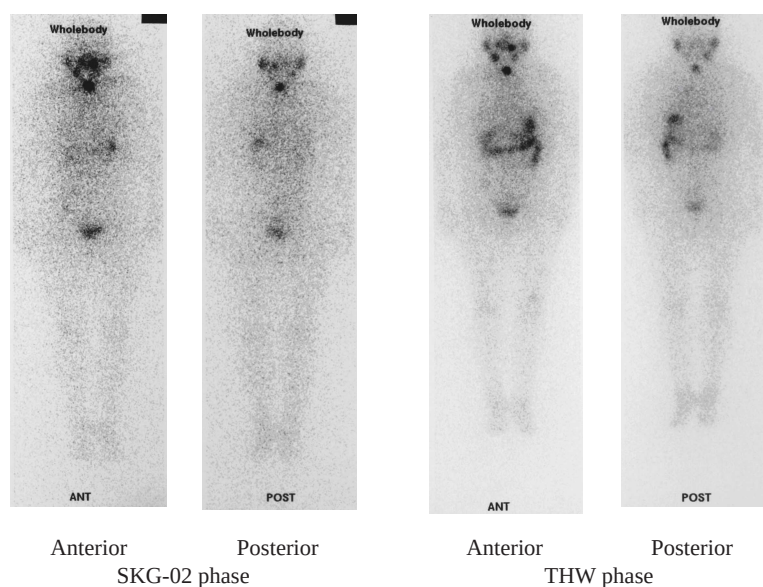


Fig. 3 panel A

Whole body scintigrams (dxWBSs) of a 58 years old female after administration of SKG-02 and after thyroid hormone withdrawal (THW). In this patient (no. 8), dxWBSs in SKG-02 phase was evaluated 'equivalent' compared to dxWBSs in THW phase. These scan sets were classified "1" by evaluation committee members.

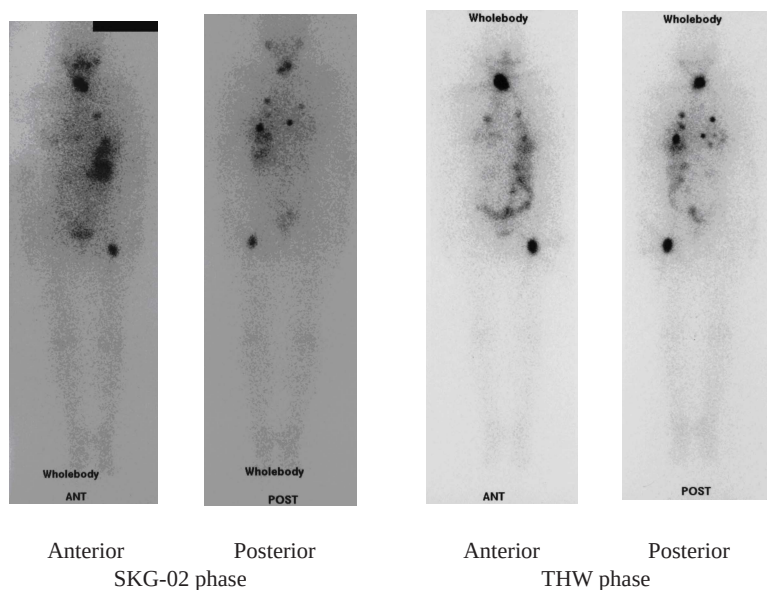


Fig. 3 panel B

Whole body scintigrams (dxWBSs) of a 53 years old female after administration of SKG-02 and after thyroid hormone withdrawal (THW). In this patient (no. 9), dxWBSs in SKG-02 phase was evaluated 'equivalent' compared to dxWBSs in THW phase. These scan sets were classified "4A" by evaluation committee members.

別にみた全身シンチグラム評価のタイプ分類が一致しなかったのは3例であった(被験者3, 5および10)。

(2) 現行法診断期と比較した SKG-02 診断期の全身シンチグラムの評価

「優れている」0% (0/10 例), 「同等」70% (7/10 例), 「劣っている」30% (3/10 例) であり, 「同等以上」の割合は 70% (7/10 例) であった。

優劣評価で同等と評価された7例のうち, 甲状腺床の取込みのみで転移のなかった症例, 転移のあった症例の典型的な全身シンチグラムを Fig. 3 (Panel A, B) に示した。

いずれの症例においても, SKG-02 診断期のシンチグラムのスポットが, 淡く撮像される傾向があるものの, 残存甲状腺組織, 転移巣が確認された。

また, 優劣評価で劣ると判定された3例の全身シンチグラムを Fig. 4 に示した。

Fig. 4 Panel A: 評価委員による分類は SKG-02 診断期が「0」, 現行法診断期が「1」であった。

Fig. 4 Panel B: 評価委員による分類は SKG-02 診断期が「3C」, 現行法診断期が「4B」であった。

Fig. 4 Panel C: 評価委員による分類は SKG-02 診断期が「1」, 現行法診断期が「4B」であった。

2) 副次的評価項目

(1) 全身シンチグラムの画像解像度の評価

評価委員による画像解像度の評価結果を Table 4 に示した。

盲検下で判定した全身シンチグラム評価委員3名において, SKG-02 診断期では, 1名の全身シンチグラム評価委員により「適当ではないが分類可能」と評価された2例(20%)を除くすべての症例で「適当」と評価された。一方, 現行法診断期では, 2名の全身シンチグラム評価委員により各2例(20%)ずつ「適当ではないが分類可能」と評価されたが, これら以外の症例は「適当」と評価された。いずれの診断期においても「不適当であるため分類不可能」と評価された症例は認められなかった。

また, 非盲検下で判定した治験責任医師または

治験分担医師の評価では, SKG-02 診断期, 現行法診断期ともに, 全症例の10例(100%)で「適当」と評価され, 「不適当であるため分類不可能」と評価された症例は認められなかった。

(2) 治験責任医師または治験分担医師による全身シンチグラムの評価

① 全身シンチグラムのタイプ分類

診断期別の全身シンチグラムのタイプ分類結果を, Table 3 に示した。各診断期別にみた全身シンチグラム評価のタイプ分類が一致しなかったのは2例であった(被験者5, 10)。

② 現行法診断期と比較した SKG-02 診断期の全身シンチグラムの評価

現行法診断期に比べて, SKG-02 診断期の全身シンチグラムが「優れている」0% (0/10 例), 「同等」80% (8/10 例), 「劣っている」20% (2/10 例) であり, 「同等以上」の割合は 80% (8/10 例) であった (Table 4)。

(3) 血清 TSH と血清 Tg

SKG-02 投与前, 両診断期の ^{131}I 投与前の血清 TSH と血清 Tg を Table 5 に示した。すべての被験者で TgAb は陰性であった。

本剤投与前, すべての症例において血清 TSH は基準値 (0.500~5.00 $\mu\text{U}/\text{ml}$) の上限値以下であり, 10 例中 9 例は下限値以下であった。

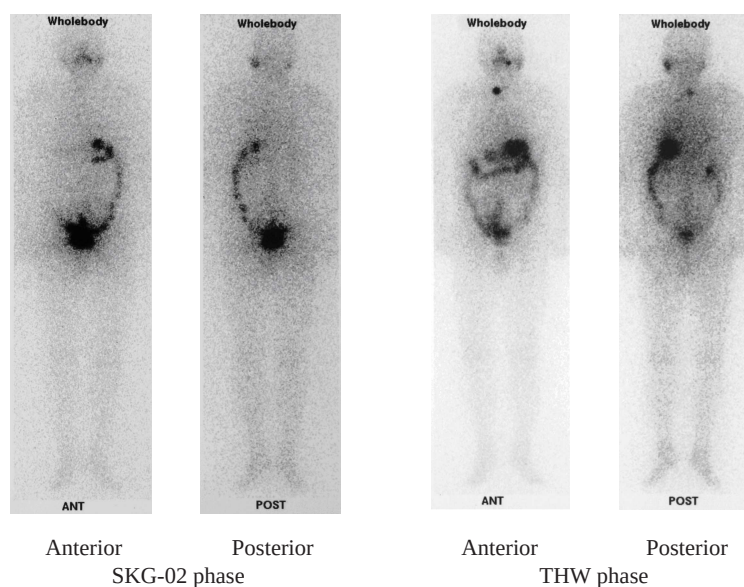
本剤投与後, 血清 TSH は基準値の上限以上に上昇し, 血清 Tg は 1 例を除き, 本剤投与前より上昇した。 ^{131}I 投与前の血清 TSH は SKG-02 診断期よりも現行法診断期の方が高かった。SKG-02 投与後に血清 Tg が陽性を示した 9 例のうち現行法診断期では 1 例の血清 Tg がカットオフ値以下であった。一方, SKG-02 診断期で血清 Tg が陰性であった 1 例は現行法診断期で陽性を示した。

診断的有用性の解析対象 (Tg-FAS) となる甲状腺床の ^{131}I 摂取率が 1% 未満の症例は, 10 例中 3 例であった (被験者番号 1, 2 および 3)。

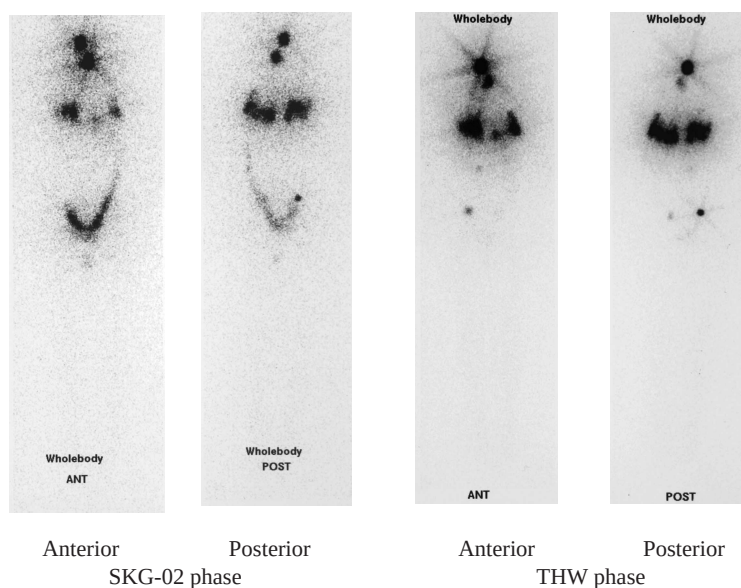
(4) 診断的有用性の評価 (診断感度の評価)

① Tg 単独試験での感度の評価

現行法診断期の全身シンチグラムおよび Tg 試験のいずれもが陽性である 3 例を診断感度の評価

**Fig. 4 panel A**

Whole body scintigrams (dxWBSs) of a 66 years old male after administration of SKG-02 and after thyroid hormone withdrawal (THW). In this patient (no. 5), WBSs in SKG-02 phase was evaluated 'inferior' compared to dxWBSs in THW phase. SKG-02 scan sets were classified "0", THW scan sets were classified "1" by evaluation committee members.

**Fig. 4 panel B**

Whole body scintigrams (dxWBSs) of a 45 years old female after administration of SKG-02 and after thyroid hormone withdrawal (THW). In this patient (no. 10), WBSs in SKG-02 phase was evaluated 'inferior' compared to dxWBSs in THW phase. SKG-02 scan sets were classified "3C", THW scan sets were classified "4A" by evaluation committee members.

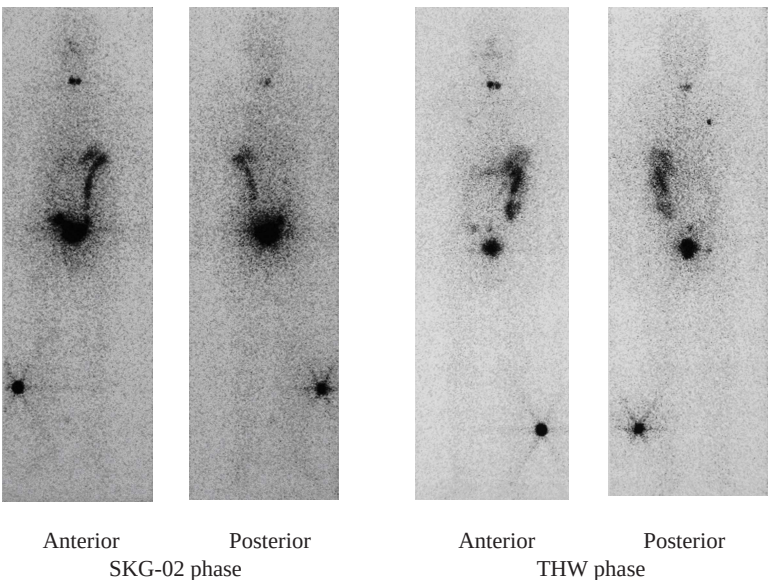


Fig. 4 panel C
Whole body scintigrams (dxWBSs) of a 62 years old male after administration of SKG-02 and after thyroid hormone withdrawal (THW). In this patient (no. 3), dxWBSs in SKG-02 phase was evaluated ‘inferior’ compared to dxWBSs in THW phase (possibility of artifact). SKG-02 scan sets were classified “1”, THW scan sets were classified “4B” by evaluation committee members.

Table 4 Quality rating of the dxWBS scan sets

Assessor	Scan set	Image quality rating, n (%) of scans*	
		Satisfactory	Suboptimal but gradeable
Evaluation Committee member A	SKG-02	10 (100%)	0 (0%)
	THW	10 (100%)	0 (0%)
Evaluation Committee member B	SKG-02	8 (80%)	2 (20%)
	THW	8 (80%)	2 (20%)
Evaluation Committee member C	SKG-02	10 (100%)	0 (0%)
	THW	8 (80%)	2 (20%)
Investigator or subinvestigator	SKG-02	10 (100%)	0 (0%)
	THW	10 (100%)	0 (0%)

SKG-02, scan set acquired in the first phase of the study, under recombinant human thyrotropin stimulation; THW, scan set acquired in the second phase of the study, under endogenous thyroid-stimulating hormone stimulation
* Scan sets could also be rated as “inadequate and non-gradeable,” but no assessor gave this rating to any scan set.

Table 5 Serum TSH concentration and Tg concentration

(TSH: μ IU/ml, Tg: ng/ml)

Subject No.	Before SKG-02 injection		SKG-02 phase (Before the scintigraphy)		THW phase*	
	TSH	Tg	TSH	Tg	TSH	Tg
1	≤ 0.005	7700 (positive)	20.5	15000 (positive)	23.5	17000 (positive)
2	1.01	1200 (positive)	44.0	6300 (positive)	78.3	13000 (positive)
3	0.035	60 (positive)	15.7	730 (positive)	37.1	620 (positive)
4	≤ 0.005	≤ 5 (negative)	13.0	5.6 (positive)	52.5	≤ 5 (negative)
5	≤ 0.005	31 (positive)	10.6	260 (positive)	226	1200 (positive)
6	0.016	3300 (positive)	10.9	87000 (positive)	46.8	100000 (positive)
7	0.009	230 (positive)	18.7	370 (positive)	69.4	470 (positive)
8	0.036	≤ 5 (negative)	23.4	≤ 5 (negative)	113	13 (positive)
9	0.009	7900 (positive)	11.4	17000 (positive)	118	17000 (positive)
10	0.030	1200 (positive)	6.85	4600 (positive)	10.7	5100 (positive)

Serum Tg concentrations ≤ 5 ng/ml, the functional sensitivity of the assay that was used in this study, were considered “negative”. The baseline TSH and Tg measurements were done immediately before the first SKG-02 injection, while the patient was on thyroid hormone. TSH and Tg measurements were done 72 hr after the final SKG-02 injection (before the scintigraphy) in the SKG-02 phase. *In the THW phase, TSH measurement was done before ^{131}I administration and Tg measurement was done before the scintigraphy, i.e., after 16 days off thyroid hormone.

対象とした。そのうち SKG-02 投与前および投与後の血清 Tg がカットオフ値以上である陽性被験者の割合を求めた。

SKG-02 投与前および SKG-02 投与後ともに全例が陽性を示し、陽性一致率である感度は 100% (3/3 例) であった。

② 全身シンチグラフィの単独実施による感度の評価

現行法診断期の全身シンチグラムが陽性である全例 (10 例) を診断感度の評価対象とし、SKG-02 診断期で陽性の全身シンチグラムの割合を求めた。

SKG-02 診断期には 9 例が陽性を示し、陽性一致率である感度は 90% (9/10 例) であった。

③ 全身シンチグラフィと Tg 試験との併用による感度の評価

評価対象は、全身シンチグラフィに関しては、現行法診断期で全身シンチグラフィが陽性の症例 (10 例全例)、Tg 試験に関しては Tg-FAS (3 例) のうち現行法診断期の全身シンチグラフィおよび Tg 試験が陽性の症例 (3 例全例) とした。

全身シンチグラフィ、Tg 試験のどちらかが陽性または両方陽性である SKG-02 診断期の全身シンチグラフィ/Tg 試験を併用した場合の感度は 90% (9/10 例) であった。

(5) 甲状腺機能低下症状の発現状況

16 項目の甲状腺機能低下を示す徴候・症状について、SKG-02 診断期と現行法診断期において、「ない」「疑われる」「ある」の 3 段階で判定し、診断期別判定を集計した結果を Table 6 に示した。

「ある」と判断された延べ症例数は、SKG-02 診断期には 10 例 (6%) であったが、現行法診断期には 38 例 (24%) と増加した。これらの甲状腺機能低下症状が認められた項目は、SKG-02 診断期は、7 項目 (皮膚の乾燥、便秘、嘔声、知覚異常、肌荒れ、皮膚の冷感、足の攣り) であったが、現行法診断期では 16 項目すべてが認められた。「疑われる」と判断された延べ症例数は、SKG-02 診断期には 11 例 (7%)、現行法診断期では 12 例 (8%) と同程度であった。甲状腺機能低下症状が「ない」と判断された延べ症例数は、SKG-02 診断期で

Table 6 Frequency of hypothyroid signs or symptoms* during each study phase (n = 10)

Hypothyroid sign or symptom	SKG-02 phase**			THW phase**		
	Suspected	Present	Total	Suspected	Present	Total
Constipation	10%	20%	30%	10%	70%	80%
Cold intolerance	10%	0	10%	0	60%	60%
Cold skin	10%	10%	20%	20%	40%	60%
Hoarseness	10%	30%	40%	30%	20%	50%
Dry skin	0	10%	10%	10%	30%	40%
Diminished sweating	0	0	0	0	30%	30%
Leg cramp	0	10%	10%	0	30%	30%
Slow movement	0	0	0	20%	10%	30%
Weight increase	10%	0	10%	0	20%	20%
Edema	10%	0	10%	0	20%	20%
Periorbital puffiness	20%	0	20%	10%	10%	20%
Slowing of ankle jerk	10%	0	10%	10%	10%	20%
Deafness	10%	0	10%	0	10%	10%
Coarse skin	0	10%	10%	0	10%	10%
Decrease in pulse rate	0	0	0	0	10%	10%
Paresthesia	10%	10%	10%	10%	0	10%

* Observed by physician or noted by physician based on patient response to structured questioning; listed in order of descending frequency in order of “suspected” + “present” ratings for the THW phase.

** Assessed on day 5 of SKG-02 phase and on day 3 of THW phase.

Table 7 Comparison of number of hypothyroid signs or symptoms between SKG-02 phase and THW phase

Hypothyroid sign or symptom	Superior in SKG-02 phase	Equivalent	Inferior in SKG-02 phase	≥ Equivalent
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	No. of patients (%)	No. of patients (%)
Diminished sweating	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Dry skin	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Cold intolerance	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
Weight increase	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Constipation	6 (60.0)*	4 (40.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Hoarseness	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	7 (70.0)
Paraesthesiae	0 (0.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
Deafness	1 (10.0)	9 (90.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Slow movement	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Coarse skin	1 (10.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
Cold skin	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
Periorbital puffiness	2 (20.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	8 (80.0)
Slowing of ankle jerk	2 (20.0)	7 (70.0)	1 (10.0)	9 (90.0)
Decrease in pulse rate	1 (10.0)	9 (90.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Edema	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Leg cramp	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Total	43 (26.9)**	107 (66.9)	10 (6.3)	150 (93.8)

*: p = 0.031 (binomial test)

***: p = 0.001 (binomial test)

Table 8 All adverse events during the SKG-02 phase: category, frequency* and severity** (n = 10)

Category	Severity			Total
	Mild	Moderate	Severe	
<i>Any Adverse Event</i>	7	4	0	11
<i>Laboratory abnormalities</i>	5	0	0	5
Decreased WBC	3	0	0	3
Increased WBC	1	0	0	1
Increased LDH	1	0	0	1
Positive urine glucose	1	0	0	1
<i>Gastrointestinal disorders</i>	0	2	0	2
Nausea	0	1	0	1
Vomiting	0	1	0	1
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	0	1	0	1
Decreased appetite	0	1	0	1
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	0	1	0	1
Dyspnea	0	1	0	1
<i>Eyelid disorders</i>	1	0	0	1
Eyelid edema	1	0	0	1

LDH, serum lactose dehydrogenase; WBC, white blood cell count

* Listed in descending order of total frequency. Frequency includes the number of patients affected by a given adverse event at least once. If a patient was affected by more than one type of adverse event within a category, he or she was only counted once as being affected by that category of adverse events.

** Severity represents the worst one reported for a given adverse event or category of adverse events. No serious adverse events, i.e., adverse events that were life-threatening or required hospitalization, were observed.

139 例 (87%), 現行法診断期で 110 例 (69%) であり, SKG-02 診断期において現行法診断期よりも甲状腺機能低下症の発現が低率の傾向であった。

甲状腺機能低下症状の発現に関し, SKG-02 診断期と現行法診断期で優劣比較を行った。項目別の優劣比較に関しては, 「便秘」において SKG-02 診断期が優れているが 6 例, 劣っているが 0 例で有意差が認められ ($p = 0.031$), 「寒がり」および「皮膚の冷感」では SKG-02 診断期が優れている 6 例, 劣っているが 1 例であったが有意差は認められなかった。その他の項目でも優劣比較において有意差は示されなかった。全体として SKG-02 診断期が現行法診断期より優れていた延べ症例数は, 43 例 (27%), 同等が 107 例 (67%), 劣っているが 10 例 (6%) であり, 有意に SKG-02 診断期で優

ていた ($p < 0.001$, Table 7)。

4. 安全性評価

試験期間中に発現した副作用について, 症状別頻度集計 (発現例数, 発現件数) を Table 8 にそれぞれ示した。なお, SKG-02 診断期から現行法診断期にまたがる副作用については, SKG-02 診断期に組み入れて集計した。

副作用の総計は, SKG-02 診断期で 7 例 11 件, 現行法診断期で 1 例 2 件であった。

SKG-02 診断期で特徴的な副作用として, 臨床検査の「白血球減少」の発現頻度が高かった。また, SKG-02 診断期において, 1 例で中等度の「呼吸困難」が発現した。本症例では, 2 回目の治験薬投与日の翌日に症状が発現したものの, 酸素吸入およびステロイド剤の投与により, 発現日当日に症状は消失した。

発現した副作用は, いずれの診断期においても, すべて非重篤の「軽度」または「中等度」の症状であり, 無処置または対症療法の実施により回復した。

体温, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数について, いずれの診断期においても, 臨床上問題となる変動は認められなかった。

TSH 抗体の検査は, すべての被験者で陰性であった。

5. 薬物動態パラメータの検討

投与開始後 1 時間および 4 時間の測定データが欠測扱いとなった 1 例を除く 9 例における SKG-02 投与後の血清 TSH 濃度の推移を Fig. 5 に示した。

初回投与後 8 時間で, 初回投与後 1 時間と比較して血中 SKG-02 濃度が約 5~10 倍に上昇し, その後は経時的に低下した。

2 回目投与後のピーク値は, 初回投与後 36 時間で, $227.4 \pm 70.6 \mu\text{IU/ml}$ (平均値 $\pm$ S.D.) に達した。初回投与後 72 時間では, 初回投与後 36 時間と比較して血中 SKG-02 濃度が約 1/6~1/4 に低下し, 96 時間では

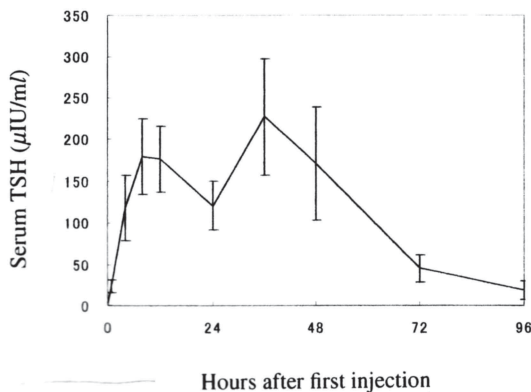


Fig. 5 Change in serum TSH concentration after the administration of SKG-02 (mean $\pm$ S.D.).

The mean ($\pm$ S.D.) of pharmacokinetic parameters were as follows: Cmax; 240.8 ($\pm$ 65.9) μ IU/ml, Tmax; 28.75 ($\pm$ 14.21) hr, AUC; 11,414.46 ($\pm$ 3,461.96) μ IU/hr/ml (n = 9).

1/10～1/20 程度まで低下した。

Cmax は 240.8 ± 65.9 μ IU/ml (平均値 $\pm$ S.D.), Tmax は 28.75 ± 14.21 hr (平均値 $\pm$ S.D.), AUC は $11,414.46 \pm 3,461.96$ μ IU $\cdot$ hr/ml (平均値 $\pm$ S.D.) であった。

IV. 考 察

SKG-02 は、主要評価項目である全身シンチグラム評価において、治験実施計画書に規定した同等性判定基準である「同等以上」の割合が 70% であった。本試験と同様の海外の盲検下の評価において、現行法診断期の陽性全身シンチグラムに対し、SKG-02 診断期の全身シンチグラムは 71%¹²⁾ または 84%¹¹⁾ において「同等以上」の有効率を示した。したがって、本邦における SKG-02 の診断能は、外国人における診断能と同程度であることが確認された。

SKG-02 診断期のシンチグラムと現行法診断期のシンチグラムが同等と評価された 7 例のいずれのシンチグラムも、SKG-02 診断期のシンチグラムのスポットが、淡く撮像される傾向があるものの、現行法診断期のシンチグラムと同様に残存甲状腺組織、転移巣が確認された。

優劣評価で劣った 3 例のうち 1 例 (被験者 5) は、現行法診断期のシンチグラムで確認された残存甲状腺組織がまったく認められなかった。

SKG-02 を用いて放射性ヨウ素の取込みが確認されない場合、必要に応じて、甲状腺ホルモン剤の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と考えられた。

盲検下における優劣比較では同等性は、70% であったが、完全に劣っていたシンチグラムは 1 例であり、現行法と比較した場合、臨床上の同等性は 70% より高いと考えられた。

また、評価者にかかわらず SKG-02 診断期と現行法診断期の全身シンチグラムの陰性・陽性の判定一致率は高く、特に全身シンチグラム評価委員会としての最終判定、治験責任医師または治験分担医師による判定では、判定一致率が 90% となった。

さらに、診断的有用性の評価においても、SKG-02 診断期と現行法診断期における Tg 試験において、全身シンチグラフィ陽性症例 (3 例) が、現行法診断期、SKG-02 診断期でもすべて陽性となり、判定一致率は 100% (3/3 例) であった。また、SKG-02 診断期における各種診断試験 (Tg 単独試験、全身シンチグラフィの単独実施、全身シンチグラフィ/Tg 試験の併用) の感度も良好であり、診断的有用性が認められた。

被験者 QOL の評価として、甲状腺機能低下症の有無による評価を行った。統計解析においては、全項目の合計での優劣比較において有意差が認められた ($p < 0.001$, 二項検定)。また、多項目であることを考慮せずに解析した場合、SKG-02 診断期と現行法診断期の優劣比較において、「便秘」では有意差 ($p = 0.031$, 二項検定) が認められた。他の項目に関しても、症例数が増加すれば、SKG-02 診断期の優位性が認められる可能性があり、SKG-02 による被験者 QOL の向上が期待された。

安全性において、副作用の発現頻度は SKG-02 診断期で 7 例 11 件、現行法診断期で 1 例 2 件で

あった。

両診断期において発現した副作用は、いずれも軽度または中等度の症状であり、ほとんどの症例で無処置または対症療法の実施により回復していることから、臨床上特に問題にならないと考えられた。なお、本試験でみられた副作用は、海外の臨床試験または市販後調査で報告されているものと同様であった^{10~14)}。

なお、SKG-02 診断期において、1 例で中等度の「呼吸困難」が発現したものの、対症療法の実施(酸素吸入、ステロイド剤などの投与)により、発現当日に症状は消失した。現行法診断期において同様の症状は発現しなかった。ステロイド剤により速やかに軽快したことから、SKG-02 により頸部の浮腫が増大し、気道を塞ぎ呼吸困難になった可能性がある。また、添付文書の使用上の注意に「腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性がある(局所的な腫瘍の増大が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)」との記載がある。したがって SKG-02 の投与の際には、「呼吸困難」などのように処置を要する有害事象の発現に注意し、十分に経過観察する必要があると考えられた。

SKG-02 は遺伝子組換えヒト TSH 製剤であるため、TSH 抗体産生に起因する有害事象の発現も懸念されたが、これまで実施された海外試験^{11,12,18)}と同様に TSH 抗体産生は全く認められなかった。

薬物動態は評価対象の 9 例において、SKG-02 投与後の Cmax は $240.8 \pm 65.9 \mu\text{IU/ml}$ 、Tmax は 28.75 ± 14.21 時間、AUC は $11,414 \pm 3,462 \mu\text{IU} \cdot \text{hr/ml}$ であった。海外臨床試験においても本剤 2 回投与において、本臨床試験と類似した血中濃度推移が示されている¹⁴⁾。

特異的な体内動態を示した被験者は認められなかった。

医療現場において、SKG-02 の適応の対象となるのは、① 甲状腺ホルモン剤の休止で血中 TSH の上昇が得られない下垂体機能障害の患者、② 心疾患、精神疾患などで甲状腺ホルモン剤の休止が

できない患者、③ 甲状腺ホルモン剤の休止が望ましくない、または望まない患者等である。

使用の目的としては、① 残存甲状腺組織の ^{131}I による破壊 (ablation) の適応を決める、② 局所再発および転移癌の検出、③ ablation 後の経過観察中の Tg 試験が挙げられる。

さらに SKG-02 を用いた全身シンチグラフィは転移癌を検出するだけでなく、その転移癌への ^{131}I の取込みが確認されることで、 ^{131}I 治療の適応を検討することにつながる。

以上のことから、SKG-02 を用いた診断は、現行法診断と同程度の診断能を有し、安全性に関しても問題はなく、甲状腺ホルモン剤の服用を中断しないため患者の QOL の低下を抑えることができ、さらに現行法診断と比べ、診断期間が 2 週間以上短縮できるなどの利点を有していることが認められた。

V. 結 語

日本人を対象としたプロスペクティブな多施設比較試験の結果、SKG-02 を用いた分化型甲状腺癌の術後診断、すなわちがんの残存と再発の検出のための全身シンチグラフィと Tg 試験において、現行法と同等の、有効性、安全性および忍容性が確認された。

同時に、SKG-02 診断期には現行法診断期に比べ甲状腺機能低下症状の発現頻度が減少していた。

SKG-02 の薬物動態は、海外での所見と類似していた。

以上のことから、SKG-02 は日本人被験者における分化型甲状腺癌全摘術後の診断の補助に有用であると結論された。

謝辞: 本試験の実施にあたり、ご協力いただきました東京女子医科大学病院の小原孝男先生、三橋紀夫先生および治験実施施設の方々に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Maxon HR, Smith HS: Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 685–718.
- 2) Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, Degroot LJ: Serum Thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98–105.
- 3) Schneider AB, Line BR, Goldman JM, Robbins J: Sequential serum thyroglobulin determinations, ^{131}I scans, and ^{131}I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1199–1206.
- 4) Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I: Changes in Renal Function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 195–198.
- 5) Walton KW, Campbell DA, Tonks EL: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. *Clin Sci* 1965; 29: 199–215.
- 6) Crile G: The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer* 1957; 10: 1119–1137.
- 7) Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, Meng YG, Siperstein AE, Clark OH, et al: Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery* 1996; 120 (6): 944–947.
- 8) Hayashizaki Y, Miyai K, Kato K, Matsubara K: Molecular cloning of the human thyrotropin-beta subunit gene. *FEBS Lett* 1985; 188: 394–400.
- 9) Watanabe S, Hayashizaki Y, Endo Y, Hirono M, Takimoto N, Tamaki M, et al: Production of human thyroid-stimulating hormone in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 149: 1149–1155.
- 10) Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al: A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 878–884.
- 11) Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al: A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877–3885.
- 12) Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Davis FB, Cooper DS, Garber JR, et al: Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 888–896.
- 13) Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Metab* 2006; 91: 926–932.
- 14) Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, et al: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 188–196.
- 15) Kim K, Johnson JA, Derendorf H: Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1083–1105.
- 16) Yasuda SU, Zhang L, Huang SM: The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 417–423.
- 17) Naito C: Necessity and requirements of bridging studies and their present status in Japan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 80–86.
- 18) Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne SE, et al: Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med Apr* 1969; 38: 255–266.

Summary

Assessment of the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of SKG-02 (Recombinant human TSH) in Postoperative Diagnosis of Well-Differentiated Thyroid Cancer —A Japanese Prospective, Controlled, Multicenter Open-Label Study—

Junji KONISHI*¹, Nagara TAMAKI*², Kunihiro NAKADA*², Kiyoko KUSAKABE*³,
Masako MAKI*³, Masako KANBE*³, Tatsuya HIGASHI*⁴, Keigo ENDO*⁵, Katsuji IKEKUBO*⁶,
Kunihiko YOKOYAMA*⁷, Atsushi KUBO*⁸ and Naofumi ISHIKAWA*⁹

*¹*Sugita Genpaku Memorial Obama Municipal Hospital*

*²*Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Hospital*

*³*Department of Radiology, Tokyo Women's Medical University*

*⁴*Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital*

*⁵*Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, Gunma University Hospital*

*⁶*Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital*

*⁷*Department of Nuclear Medicine/Biotracer Medicine, Kanazawa University Hospital*

*⁸*Department of Radiology, Keio University Hospital*

*⁹*Ito Hospital*

Objective: This study sought to assess the safety, efficacy, impact on hypothyroid symptoms, and pharmacokinetics of SKG-02 (rhTSH, thyrotropin alfa) in the diagnostic follow-up of Japanese patients with well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC).

Methods: Ten Japanese adults with WDTC were enrolled into a prospective, multicenter, open-label trial comparing diagnostic whole-body scintigraphy (dxWBS) and serum thyroglobulin (Tg) testing aided by SKG-02 versus these procedures aided by thyroid hormone withdrawal (THW). Patients were their own controls. Variables compared included scan set ability to detect radioiodine uptake by remnant or malignant thyroid tissue, scan set quality, diagnostic sensitivity of dxWBS and Tg testing alone or combined, frequency of hypothyroid signs/symptoms, and adverse events (AEs). SKG-02 pharmacokinetic variables including maximum concentration (C_{max}), time to C_{max} (T_{max}) and the area under the time-concentration curve (AUC) were calculated.

Results: In a blinded evaluation by an independent committee of 3 nuclear medicine experts, 70% of SKG-

02 dxWBS scan sets were rated “equivalent” (n=7) or “superior” (n=0) to their THW counterparts in ability to detect radioiodine uptake in healthy or malignant thyroid tissue. Therefore the study exceeded its primary endpoint of a 60% equivalence/superiority rate. SKG-02 Tg testing identified 3/3 cases of disease. Hypothyroid signs/symptoms were substantially more frequent during THW than during euthyroidism permitted by SKG-02 use. SKG-02 was well-tolerated, with no severe or serious drug-related AEs. C_{max} was 240.8 ± 65.9 μ IU/ml, T_{max} was 28.75 ± 14.21 hr after the first SKG-02 injection, and AUC was $11,414 \pm 3,462$ μ IU·hr/ml in 9 patients evaluable for pharmacokinetics.

Conclusions: SKG-02 was safe and effective in the diagnostic follow-up of Japanese patients with WDTC, avoiding hypothyroid morbidity relative to THW. These and the pharmacokinetic findings were similar to those of overseas Phase III studies.

Key words: SKG-02, recombinant human thyroid-stimulating hormone, Thyrogen, efficacy, safety, pharmacokinetics, diagnostic whole-body scan, serum thyroglobulin testing.