

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

甲状腺ホルモン製剤

レボチロキシナトリウム注射液

**チラーヂン<sup>®</sup>S 静注液 200 $\mu$ g****THYRADIN<sup>®</sup>-S I.V.INJECTION**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管（1mL）中、レボチロキシナトリウムとして200 $\mu$ g
一般名	和名：レボチロキシナトリウム水和物（JAN） 洋名：Levothyroxine Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：2020年4月22日 販売開始年月日：2020年6月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html">https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html</a>

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	17
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	19
6. RMPの概要	2	6. 代謝	20
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	20
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	20
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	20
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	20
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	20
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	21
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
1. 剤形	6	7. 相互作用	24
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
4. 力価	6	10. 過量投与	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 薬理試験	29
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	29
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	32
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	32
12. その他	8	2. 有効期間	32
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	32
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	32
2. 効能又は効果に関する注意	9	5. 患者向け資材	32
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	32
4. 用法及び用量に関連する注意	10	7. 国際誕生年月日	32
5. 臨床成績	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	32
VI. 薬効薬理に関する項目	16		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16		
2. 薬理作用	16		

9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	32
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
11.	再審査期間.....	32
12.	投薬期間制限に関する情報.....	33
13.	各種コード.....	33
14.	保険給付上の注意.....	33
XI.	文献.....	34
1.	引用文献.....	34
2.	その他の参考文献.....	36
XII.	参考資料.....	37
1.	主な外国での発売状況.....	37
2.	海外における臨床支援情報.....	39
XIII.	備考.....	41
	その他の関連資料.....	41

## 略語集

略語	略語の内容
APD	活動電位持続時間
BrdU	ブロモデオキシウリジン
CCDS	企業中核データシート
CH	先天性甲状腺機能低下症
FSH	卵胞刺激ホルモン
FT <sub>3</sub>	遊離トリヨードチロニン
FT <sub>4</sub>	遊離チロキシン
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LH	黄体形成ホルモン
QSAR	構造活性相関
SCE	姉妹染色分体交換
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
T <sub>3</sub>	トリヨードチロニン
T <sub>4</sub>	チロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

甲状腺ホルモンは、成長・発育の調節作用、熱産生作用、心血管系に対する作用、代謝作用、下垂体からの甲状腺刺激ホルモン（TSH）の分泌抑制作用があり、これらの生理作用は主に末梢でチロキシン（T<sub>4</sub>）から変換されたトリヨードチロニン（T<sub>3</sub>）によって発揮される<sup>1)</sup>。レボチロキシナトリウムは甲状腺ホルモン剤であり、投与後には甲状腺から分泌される内因性の T<sub>4</sub> と識別不能となり、同じ生理作用を示す。

レボチロキシナトリウムは甲状腺機能が低下している患者への甲状腺ホルモンの補充に広く用いられており、国内では経口製剤（錠剤）が「粘液水腫、クレチン病、甲状腺機能低下症（原発性及び下垂体性）、甲状腺腫」の効能・効果でチラーヂン S 錠の販売名で市販されている。本剤（チラーヂン S 静注液）は、あすか製薬株式会社（以下、あすか製薬）が仏国の Laboratoires SERB（以下、SERB 社）から導入した、1 アンプル中にレボチロキシナトリウムを 200μg 含有する注射液であり、仏国では 1982 年に承認され、L-THYROXINE SERB, solution injectable の販売名で、粘液水腫性昏睡及び嚥下障害のある甲状腺機能低下症等の効能・効果を取得している。

粘液水腫性昏睡は、「甲状腺機能低下症（原発性又は中枢性）が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因（薬剤・感染症等）により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態である。正しい治療が行われないと生命にかかわる。」と定義され、その治療においては甲状腺ホルモンの投与が必須である。欧米では腸管運動低下や腸管浮腫による経口薬の吸収不良を考慮し甲状腺ホルモン静注製剤が標準的に使用されている。一方、国内には上述のように経口製剤が存在するのみである。このような状況下、日本甲状腺学会、日本救急医学会、日本内分泌学会及び日本病院総合診療医学会の 4 学会から、レボチロキシナトリウム静注製剤の粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症の開発に関する要望書が提出され、2016 年 5 月に開催された第 27 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いと判断された。2016 年 6 月に厚生労働省からの開発要請を受けて、あすか製薬は「チラーヂン S 静注液 200μg」の開発を進め、2020 年 1 月に「粘液水腫性昏睡、甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）」を効能・効果として承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- ①国内初の静脈投与可能な甲状腺ホルモン製剤である。
- ②甲状腺で合成・分泌される甲状腺ホルモン（T<sub>4</sub> 及び T<sub>3</sub>）の不足や欠乏（粘液水腫性昏睡や甲状腺機能低下症など）に対する T<sub>4</sub> 補充に用いられる。
- ③国内外の公表文献等の既知情報から、レボチロキシナトリウムの静脈内投与は、粘液水腫性昏睡及び経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症の患者に対する有効性が確認されており、欧米では甲状腺ホルモン静注製剤が標準的に使用されている。  
(「V. 3. (2) 臨床効果」及び「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
- ④重大な副作用として、狭心症、肝機能障害、黄疸、副腎クリーゼ、晩期循環不全、ショック、うっ血性心不全（いずれも頻度不明）が報告されている。  
(「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有 (「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有 (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
---

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害</li> <li>・肝機能障害及び黄疸</li> <li>・副腎クリーゼ</li> <li>・晩期循環不全</li> <li>・ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応</li> </ul>	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<p style="text-align: center;">医薬品安全性監視計画</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し、実行する。</li> </ul> <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査</li> </ul> <p style="text-align: center;">有効性に関する調査・試験の計画</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
---

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<p style="text-align: center;">リスク最小化計画</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・添付文書による情報提供を行う。</li> </ul> <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
--

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



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

チラーヂン®S 静注液 200µg

(2) 洋名

THYRADIN®-S I.V. INJECTION

(3) 名称の由来

Thyroid (甲状腺) より THYRADIN とし、Synthesis (合成) より -S とした。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レボチロキシナトリウム水和物 (JAN)

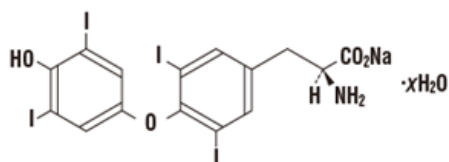
(2) 洋名 (命名法)

Levothyroxine Sodium Hydrate (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot x H_2O$

分子量 : 798.85 (anhydrous)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 : Monosodium *O*-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosinate hydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : T<sub>4</sub>

開発記号 : AKP-015

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

微黄白色～淡黄褐色の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

エタノール (95) に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(本品 1g は水酸化ナトリウム試液 400mL に澄明に溶ける<sup>2)</sup>。)

##### (3) 吸湿性

特に吸湿性ではない<sup>2)</sup>。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>2)</sup>

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  :  $-5 \sim -6^\circ$  [乾燥物に換算したもの 0.3g、エタノール (95) / 水酸化ナトリウム試液混液 (2 : 1)、10mL、100mm]

本品のアルカリ溶液は 325nm 付近に吸収の極大を示す。325nm の吸光度は約 0.70 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
白色蛍光灯	90 万 Lux・hr	シャーレ (開放)	変化なし
室内散光	90 万 Lux・hr	シャーレ (開放)	変化なし
ケミカルランプ	120 時間	シャーレ (開放)	わずかに着色したが、 定量値に変化なし

試験項目：外観、溶状 (エタノール (95) / 水酸化ナトリウム試液混液)、定量 (社内資料)

(日局) 光によって徐々に着色する。(屋外光下 48 時間で微赤褐色になる<sup>2)</sup>)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### ①確認試験法

日本薬局方「レボチロキシシンナトリウム水和物」の確認試験による。

加熱による紫色のガス発生

Kendall-osterberg 反応による呈色反応

紫外可視吸光度測定法

ナトリウム塩の定性反応

#### ②定量法

日本薬局方「レボチロキシシンナトリウム水和物」の定量法による。

0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液による滴定

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は、レボチロキシシンナトリウム水和物を水酸化ナトリウム溶液に溶解しガラスアンプルに充填した水性注射剤である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	チラーヂン S 静注液 200 $\mu$ g
剤形・性状	アンプル（無色澄明の水性注射液）
pH	9.0～11.0

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

窒素置換

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	チラーヂン S 静注液 200 $\mu$ g
有効成分	1管（1mL）中、レボチロキシシンナトリウムとして 200 $\mu$ g 含有する。
添加物	水酸化ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当資料なし

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、いずれも原薬由来の化合物であり、製造工程において新たな生成物は認められなかった。また、安定性試験においても新たな不純物の生成は認められなかった。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C±2°C	透明ガラス製アンプル、紙箱	24 ヶ月	経時的な pH 低下及び類縁物質の増加傾向が認められたが、24 ヶ月まで規格内であった。
中間的試験	30°C±2°C	透明ガラス製アンプル、紙箱	12 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C±2°C	透明ガラス製アンプル、紙箱	6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上、25°C±2°C	透明ガラス製アンプル	60 万 lx・hr、120 万 lx・hr	性状が褐色となり、レボチロキシナトリウムの分解が確認された(規格外)。
		透明ガラス製アンプル、紙箱	120 万 lx・hr	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調整法：

本剤は 1 管（1mL）を日局生理食塩液 100mL で希釈して投与する。

溶解後の安定性：

本剤を生理食塩液と 1:100 で希釈した場合、常温下で 2 時間までは不溶性物質（レボチロキシナトリウムの析出物）の析出を認めなかった。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

（「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

アンプル：2 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスアンプル（無色）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

有効成分が吸着するため、インラインフィルターの使用は避けること。

（「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照）

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

粘液水腫性昏睡

甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）

### 2. 効能又は効果に関する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈甲状腺機能低下症〉

本剤の適用にあたっては、甲状腺機能低下症であって、以下のいずれかに該当する患者を対象とすること。

- ・吸収不良・経口投与困難等により、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が奏効しない患者
- ・胸腹水・心嚢水等がみられ、早急な改善が必要な患者

（解説）

経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症の対象患者が明確となるよう設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

粘液水腫性昏睡

本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、1日目は50～400 $\mu$ gを緩徐に静脈内投与し、2日目以降は50～100 $\mu$ gを1日1回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）

本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、25 $\mu$ gから投与を開始し、50～150 $\mu$ gを維持用量として、1日1回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法用量については、国内臨床薬理試験の結果において、健康成人における日本人と外国人との間に臨床的に問題となるような大きな違いは認められていないことから、海外での承認用法・用量並びに国内外の成書、ガイドライン及び公表文献に基づいて設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 経口投与による治療が可能となった場合には、できるだけ速やかにレボチロキシナトリウム経口製剤に切り替えること。

###### 〈粘液水腫性昏睡〉

7.2 治療開始時の用量は、患者の年齢、合併症、症状等により個別に決定すること。通常用量を超える投与が必要な場合は、狭心症等の心疾患の発現リスクが高まるおそれもあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。500 $\mu$ g を超えたレボチロキシナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない。[8.、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

###### 〈甲状腺機能低下症〉

7.3 本剤による治療開始時に、甲状腺ホルモン製剤による治療を受けていない場合は、甲状腺ホルモンに対する感受性が増大している可能性があるため、25 $\mu$ g から投与を開始すること。その際、患者の年齢、合併症等を踏まえて、25 $\mu$ g より低用量からの投与も考慮すること。また、患者の状態を観察しながら、徐々に増量すること。なお、T4 は半減期が長く、T3 に変換された後に作用が発揮されるため、投与開始及び増量後は 1 週間を目安に観察して増量の可否を検討すること。[8.、9.1.1-9.1.3、9.8 参照]

7.4 本剤投与前にレボチロキシナトリウム経口製剤による治療を受けている場合は、本剤投与前のレボチロキシナトリウム経口製剤の投与量、本剤の維持用量等を参考に、25 $\mu$ g を超える用量の必要性も考慮して、本剤の開始用量を決定すること。[8. 参照]

(解説)

###### 〈効能共通〉

経口投与が可能な患者には、経口製剤による治療が適切とされるため記載した。

###### 〈粘液水腫性昏睡〉

粘液水腫性昏睡に本剤を投与する場合の投与開始用量は患者の状態を観察しながら個別に設定する必要があるため記載した。また、500 $\mu$ g を超えた用量での使用経験は限られている旨を記載した。

###### 〈甲状腺機能低下症〉

本剤による治療開始時に甲状腺ホルモン製剤の治療を受けていない患者では甲状腺ホルモンに対する感受性が増大している可能性があるため、投与開始時と増量時の具体的な注意事項を記載した。

本剤投与前に、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療を受けている場合は、経口製剤の投与量・維持用量を参考に開始用量を決定することを記載した。



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考>

#### 粘液水腫性昏睡

フランスでのレボチロキシナトリウムの承認申請資料に用いられた公表文献 13 報<sup>3-15)</sup>の概要を下記に示す (外国人データ)。

著者名 発表年	試験デザイン	被験者数	投与量、投与経路	投与期間	内容
Holvey ら、 1964 年 <sup>3)</sup>	非盲検	7	120~500 $\mu$ g 静脈内投与	1~2 回	投与後 6~12 時間以内にバイタルサインが改善され始め、24~36 時間で意識が回復した。全ての患者が投与後も生存し、退院した。
Arlot ら、 1991 年 <sup>4)</sup>	非盲検	2	□1 日目に 1000 $\mu$ g 静脈内投与、6 と 12 日目に 500 $\mu$ g 静脈内投与 □1 日目に 1000 $\mu$ g 静脈内投与、9~15 日目には 100 $\mu$ g 経口投与	①3 回 (1、6、12 日目)  ②8 回 (1、9~15 日目)	投与後 3 時間以内に、血中 T <sub>4</sub> 及び T <sub>3</sub> が正常範囲に到達した。レボチロキシナトリウムの C <sub>max</sub> は約 180ng/mL 及び 200ng/mL であった。いずれも投与後 24 時間で臨床的改善が認められた。
Rodriguez ら、 2004 年 <sup>5)</sup>	無作為化	①6  ②5	□1 日目に 500 $\mu$ g、以後 100 $\mu$ g/日 静脈内投与 □100 $\mu$ g/日 静脈内投与	患者の生命機能が回復し、血清 T <sub>4</sub> 濃度が正常化して経口投与が可能となるまで	11 例中 7 例が生存。初回投与量が高い①の被験者の方が予後が良好で、死亡率が低い傾向であった。
Dutta ら、 2008 年 <sup>6)</sup>	観察試験	5	1 日目に 200 $\mu$ g、以後 100 $\mu$ g/日 静脈内投与	患者の生命機能が回復し、経口投与が可能となるまで	5 例中 2 例が生存。投与経路と転帰には関連が見られなかった。
Hylander ら、 1985 年 <sup>7)</sup>	観察試験	6	□500 $\mu$ g、□80 $\mu$ g、 □88 $\mu$ g、□500 $\mu$ g、□ 初回 500 $\mu$ g、以後 100 $\mu$ g/日、 □500 $\mu$ g 静脈内投与	1~4 日以上	①~③死亡、④~⑥生存。死亡例は生存例より有意に高齢で、より高用量の甲状腺ホルモン (静脈内投与以外の投与経路) の投与を受けており血清 T <sub>3</sub> 濃度も有意に高かった。
Bacci ら、 1981 年 <sup>8)</sup>	症例報告	1	1 日目に 300 $\mu$ g、2 日目に 300 $\mu$ g、以後 150 $\mu$ g/日 静脈内投与	10 日	死亡
James ら、 2014 年 <sup>9)</sup>	症例報告	1	600 $\mu$ g 静脈内投与	1 日	臨床症状の改善が見られ、意識を回復した。

注意：本剤の「粘液水腫性昏睡」に対する承認されている用法及び用量は、「本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、1 日目は 50~400 $\mu$ g を緩徐に静脈内投与し、2 日目は 50~100 $\mu$ g を 1 日 1 回、緩徐に静脈内投与する。  
なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

著者名 発表年	試験デザイン	被験者数	投与量、投与経路	投与期間	内容
Mazonson ら、1984年 <sup>10)</sup>	症例報告	1	初回 500 $\mu$ g、以後 8 時間ごとに 75 $\mu$ g 静脈内投与	3 日	死亡
Olsen ら、 1995年 <sup>11)</sup>	症例報告	1	1 日目に 400 $\mu$ g、2 日目に 200 $\mu$ g、以後 100 $\mu$ g/日 静脈内投与	4 日	覚醒レベル、心不全は改善され、代謝が安定し、生存に至った。
Yu ら、2012 年 <sup>12)</sup>	症例報告	1	200 $\mu$ g 静脈内投与	2 日	4 日目までに覚醒し、バイタルは正常範囲となった。
Rawson ら、 1953年 <sup>13)</sup>	症例報告	1	3mg 静脈内投与	1 日	基礎代謝速度の増加、窒素、リン及びクレアチンの排泄の増加が見られた。
Schutt-Aine ら、1980年 <sup>14)</sup>	症例報告	1	150 $\mu$ g/日 静脈内投与	16 日	臨床的な改善が得られ、低ナトリウム血症及び体温の正常化、意識の覚醒が見られた。
Thompson ら、2017年 <sup>15)</sup>	症例報告	1	1 日目に 10 $\mu$ g/kg/日、以後 32 $\mu$ g/日 静脈内投与	8 日以内	投与 48 時間以内に活動性はベースラインに戻った。

国内でレボチロキシナトリウムの静脈内投与を行った事例と考えられた文献 2 報<sup>16)、17)</sup>の概要を下記に示す。

著者名 発表年	試験デザイン	被験者数	投与量、投与経路	投与期間	内容
高澤ら、 2001年 <sup>16)</sup>	症例報告	1	初回 420 $\mu$ g、翌日から 2 日ごとに 200 $\mu$ g を 3 回 静脈内投与	6 日	甲状腺ホルモン値は正常化し、意識状態は清明となり、呼吸状態、浮腫及び脱毛も徐々に改善した。
岡本ら、 2015年 <sup>17)</sup>	症例報告	①1 ②2	①25 $\mu$ g/日 静脈内投与 ②100 $\mu$ g/日 静脈内投与	4~8 日	①甲状腺機能が順調に回復し、第 10 病日には全身状態も安定した。 ②1 例は第 4 日目までに意識状態は改善し、第 5 日目には人工呼吸器から離脱できた。もう 1 例は第 4 病日に昇圧剤を終了できた。

注意：本剤の「粘液水腫性昏睡」に対する承認されている用法及び用量は、「本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、1 日目は 50~400 $\mu$ g を緩徐に静脈内投与し、2 日目以降は 50~100 $\mu$ g を 1 日 1 回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）  
フランスでのレボチロキシナトリウムの承認申請資料に用いられた公表文献 6 報<sup>18)-23)</sup>の概要を  
下記に示す（外国人データ）。

著者名 発表年	対象患者及び 患者の状態	初回投与量、 投与経路	変更後の投与量、 投与経路	内容
Jauk ら、2000 年 <sup>18)</sup>	女性、50 歳 甲状腺腫全摘	100µg/日 静脈内 投与	500µg 週 2 回 静 脈内投与（他に皮 下投与で 500µg/ 日、2 日に 1 回 250µg）	甲状腺ホルモン濃度は正常範 囲に保たれ、甲状腺機能低下 症の症状は消失した。
Tönjes ら、 2006 年 <sup>19)</sup>	女性、49 歳 <sup>a)</sup> 甲状腺全摘	250µg 週 2 回 静 脈内投与	250µg 週 5 回 静 脈内投与、 288µg/日 静脈内 投与	血清中 TSH 濃度を正常範囲に 回復させ、臨床症状も改善（気 分、覚醒状態の改善、体重の減 少、肌の質感の改善）した。
Schurman ら、 2010 年 <sup>20)</sup>	男性、63 歳 甲状腺機能低下症	150µg/日 静脈内 投与	500µg 週 1 回 筋 肉内投与	血中 TSH 濃度が低下した。
Damle ら、 2012 年 <sup>21)</sup>	女性、35 歳 甲状腺機能低下症	200µg 3 日に 1 回 静脈内投与	—	血清中 TSH 濃度が低下し、T <sub>3</sub> 及び T <sub>4</sub> 濃度は正常化した。
Korkmaz ら、 2014 年 <sup>22)</sup>	男性、0 歳 <sup>b)</sup> 先天性甲状腺機能 低下症	10µg/kg/日 静脈内 投与	—	血清中遊離 T <sub>4</sub> 濃度は上昇し、 TSH 濃度は低下した。
Nagaoka ら、 2002 年 <sup>23)</sup>	女性、40 歳 甲状腺右葉切除	50µg/日 静脈内投 与	150µg/日 静脈内 投与	甲状腺機能は緩徐に改善し、 正常に回復した。

a) 報告中に 47 歳との記載もあり。

b) 妊娠 33 週に出生した新生児。

注意：本剤の「甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）」に対する承認されている用法及び用量は、「本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、25µg から投与を開始し、50～150µg を維持用量として、1 日 1 回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

国内で経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症に対するレボチロキシナトリウムの静脈内投与を行った事例と考えられた文献 6 報<sup>24)-29)</sup>の概要を下記に示す。

著者名 発表年	対象患者及び 患者の状態	初回投与量、 投与経路	変更後の投与量、 投与経路	内容
宮内ら、 1984年 <sup>24)</sup>	女性、54歳 甲状腺全摘	100 $\mu$ g/日 静脈内投与	—	血清中 T <sub>4</sub> 及び T <sub>3</sub> 濃度は正常範囲内となり、TSH 濃度は低下した。
	女性、64歳 甲状腺全摘	100 $\mu$ g/日 静脈内投与	術後 7 日目より 100 $\mu$ g/日 点滴投与 術後 14 日目より 50 $\mu$ g/日 点滴投与	
	女性、57歳 甲状腺全摘	100 $\mu$ g/日 注腸投与	術後 9 日目より 100 $\mu$ g/日 点滴投与 術後 19 日目より減量し、最終的に 75 $\mu$ g/日 点滴投与	
山本ら、 1993年 <sup>25)</sup>	女性、47歳 甲状腺全摘	25 $\mu$ g/日 点滴投与	1週間ごとに 25 $\mu$ g ずつ増量し、最終的に 100 $\mu$ g 点滴投与	50 $\mu$ g/日の投与によって血清中 T <sub>4</sub> 濃度は正常域に達した。
	男性、53歳 脳下垂体手術後	12.5 $\mu$ g/日 点滴投与	1週間ごとに 12.5 $\mu$ g ずつ増量し、最終的に 100 $\mu$ g 点滴投与	75 $\mu$ g/日の投与によって血清中 T <sub>4</sub> 濃度は正常化が見られた。
	女性、71歳 甲状腺全摘	12.5 $\mu$ g/日 点滴投与	1週間ごとに 12.5 $\mu$ g ずつ増量し、最終的に 50 $\mu$ g 点滴投与	50 $\mu$ g/日の投与によって血清中 T <sub>4</sub> 、T <sub>3</sub> 及び TSH 濃度は正常化した。
Sato ら、 1995年 <sup>26)</sup>	女性、64歳 甲状腺全摘	30 $\mu$ g/日 点滴投与	60 $\mu$ g/日点滴投与、 40 $\mu$ g/日～50 $\mu$ g/日 静脈内投与	60 $\mu$ g/日に増量したところ、血清中 TSH 濃度の低下が得られた。
越智ら、 2012年 <sup>27)</sup>	女性、56歳 甲状腺機能低下症	10 $\mu$ g/日 点滴投与	1ヵ月で 50 $\mu$ g/日まで漸増、以後、100～200 $\mu$ g (週に 1 回)、200 $\mu$ g (2 週に 1 回)、300 $\mu$ g (2 週に 1 回) 点滴投与	血中遊離 T <sub>3</sub> 、遊離 T <sub>4</sub> 、TSH 濃度とも改善傾向が認められ、心不全症状を含め全身状態の改善が得られた。
白石ら、 2013年 <sup>28)</sup>	男性、74歳 甲状腺機能低下症	100 $\mu$ g/日 点滴投与	8 日目より 150 $\mu$ g/日、最終的に 75 $\mu$ g/日 点滴投与	血中総 T <sub>4</sub> 濃度、遊離 T <sub>4</sub> 濃度は上昇した。
	女性、65歳 甲状腺機能低下症	12.5 $\mu$ g/日 点滴投与	—	血中総 T <sub>4</sub> 濃度、遊離 T <sub>4</sub> 濃度は上昇した。 倦怠感や歩行困難、食欲不振の著明な改善を認めた。
中野ら、 2015年 <sup>29)</sup>	女性、41歳 甲状腺全摘	200 $\mu$ g (週に 1 回) 静脈内投与	—	甲状腺ホルモン値の著明な改善が見られた。

注意：本剤の「甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）」に対する承認されている用法及び用量は、「本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして、25 $\mu$ g から投与を開始し、50～150 $\mu$ g を維持用量として、1 日 1 回、緩徐に静脈内投与する。  
なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照

(3) 用量反応探索的試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

一般使用成績調査（実施中）

本剤を投与された粘液水腫昏睡、又は甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）の患者について、日常診療の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

甲状腺ホルモン 一般名：リオチロニンナトリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

レボチロキシナトリウムは、生体内で甲状腺から分泌される  $T_4$  と同じ薬理作用を示す。 $T_4$  は甲状腺の他、肝臓や腎臓などの末梢組織でトリヨードチロニン ( $T_3$ ) に代謝された後、核内に存在する甲状腺ホルモン受容体に結合することにより、標的遺伝子の転写及びタンパク質の発現を調節し、エネルギー代謝、タンパク質代謝、脂質代謝の調整等の生理作用をもたらす<sup>30)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① エネルギー代謝に対する作用

甲状腺機能の低下したラットでは酸素消費は減少し、 $T_4$  は酸素消費を亢進させた<sup>31)</sup>。 $T_4$  は甲状腺摘出ラットにおいて、肝臓、腎臓などの組織で低下した酸素消費を有意に増加させ<sup>32)</sup>、低下した心拍数及び体温を有意に上昇させた<sup>33)</sup>。また、 $T_4$  により低温環境下におけるラットの生存時間は延長した<sup>34)</sup>。

##### ② タンパク質代謝に対する作用

$T_4$  はラット肝細胞ミクロゾームへのアミノ酸の取込みを有意に促進し<sup>35)</sup>、心臓や腎組織においてもアミノ酸の取込みを促進した<sup>36)</sup>。

##### ③ 脂質代謝に対する作用

甲状腺摘除によりラット及びイヌの血清中コレステロール値は有意に上昇したが、 $T_4$  により低下した<sup>37)</sup>、<sup>38)</sup>。

##### ④ 水、電解質に対する作用

$T_4$  は甲状腺機能の低下した新生児ラットの脳内において、有意に上昇した水分量及び  $Na$  濃度、有意に低下した  $K$  濃度をそれぞれ正常化した<sup>39)</sup>。

##### ⑤ 成長に対する作用

$T_4$  は幼若ラットの脛骨近位骨端の長さ及び面積を増加させ、骨の成長を促進した<sup>40)</sup>。

##### ⑥ 中枢神経に対する作用

$T_4$  は新生児ラットの脳内におけるリン脂質<sup>41)</sup>、コレステロール<sup>42)</sup>を増加させた。さらに、 $T_4$  は、神経障害誘発ラットの麻痺、脳波障害、多発性漿膜炎及び脊髄の神経変性などを抑制した<sup>43)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

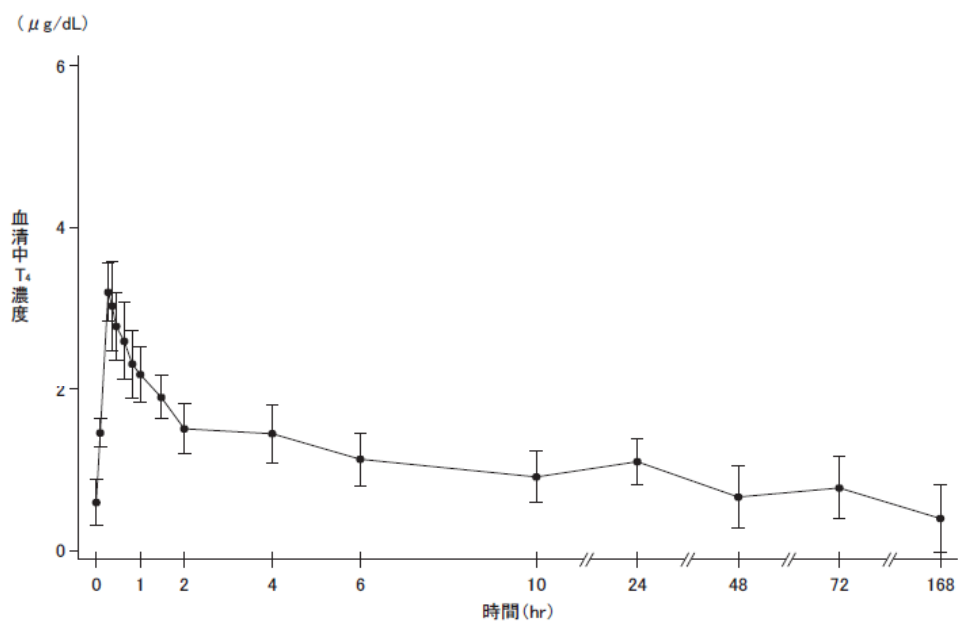
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与<sup>44)</sup>

日本人健康成人男性 8 例を対象として、本剤 180 $\mu$ g を前腕部に約 20 分かけて静脈内投与したとき内因性の血清中チロキシシン ( $T_4$ ) 濃度で補正した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g · hr/dL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/dL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
174.2 $\pm$ 62.7	3.23 $\pm$ 0.40	0.34 $\pm$ 0.03	65.22 $\pm$ 31.28

(mean $\pm$ S.D., n=8)



#### (3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

①食事の影響

該当資料なし

②併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

**2. 薬物速度論的パラメータ**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

**3. 母集団（ポピュレーション）解析**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし



## 4. 吸収

該当資料なし

<参考>ラット及びイヌでのデータ

### ①ラット

正常及び甲状腺摘除雄性 CD (SD) ラット (n=5) に $[^{13}\text{C}_9]\text{T}_4$ を単回静脈内投与 (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したときの血清中 $[^{13}\text{C}_9]\text{T}_4$ 濃度の消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) はそれぞれ  $0.6 \pm 0.02$  及び  $1.19 \pm 0.10$  day であった<sup>45)</sup>。

また、甲状腺摘除雄性 Wistar ラット (n=4) に  $\text{T}_4$ を単回静脈内投与 (30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したときの血漿中  $\text{T}_4$ 濃度は投与後 5 分から二相性 ( $t_{1/2\alpha}$ : 0.5hr、 $t_{1/2\beta}$ : 22.5hr) で減少し、血清中濃度-時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-24}$ ) は 398.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$  となった<sup>46)</sup>。

### ②イヌ

甲状腺摘除雄性ビーグル犬 (n=4) に  $\text{T}_4$ を単回静脈内投与 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) したときの血漿中  $\text{T}_4$ 濃度は投与後 5 分から二相性 ( $t_{1/2\alpha}$ :  $0.9 \pm 0.4$ hr、 $t_{1/2\beta}$ :  $21.7 \pm 6.6$ hr) で減少し、 $\text{AUC}_{0-24}$  は  $101.5 \pm 16.3$  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{dL}$  となった<sup>47)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液-胎盤関門通過性

「(5) その他の組織への移行性」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「7. 排泄」の項参照

<参考>外国人データ<sup>48)</sup>

健常授乳婦において母乳中の  $\text{T}_4$ 濃度は 4ng/mL 以下との報告がある。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>ラットでのデータ

雄性ラットに $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ を静脈内投与したとき、放射能は血漿中及び肝臓、腎臓に多く分布し、脳への分布は少なかった<sup>48)</sup>。妊娠ラットに $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ を静脈内投与したところ、放射能移行量は胎児の  $\text{T}_4$ 産生量の 1%に満たなかった<sup>49)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>外国人データ<sup>50)</sup>

T<sub>4</sub>は血中において殆どが thyroxine-binding globulin、transthyretin 及び albumin と結合しており、ヒトにおける遊離 T<sub>4</sub>は総 T<sub>4</sub>の 0.02%である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>外国人及び動物でのデータ<sup>51)、52)</sup>

ヒト及び動物における T<sub>4</sub>の主な代謝は脱ヨード化であり、それ以外にグルクロン酸抱合、硫酸抱合、脱アミノ化などを受ける。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

T<sub>4</sub>は、末梢で T<sub>3</sub>に代謝されて、ホルモン作用を示す。T<sub>3</sub>の生理活性は T<sub>4</sub>の 10 倍以上である<sup>53)</sup>。

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考>ラット及びイヌでのデータ

胆管カニュレーションを施したラット及びイヌに [<sup>131</sup>I]T<sub>4</sub> を静脈内投与したとき、いずれも投与後 24 時間までに胆汁中及び尿中に投与した放射能のそれぞれ約 20~30%が排泄された<sup>54)、55)</sup>。授乳期ラットに [<sup>131</sup>I]T<sub>4</sub> を腹腔内投与したところ、放射能の乳汁への排泄は少なかった<sup>56)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 新鮮な心筋梗塞のある患者

[基礎代謝の亢進により心負荷が増大し、病態が悪化することがある。]

(解説)

2.1 一般的な注意喚起として設定した。

2.2 レボチロキシナトリウム経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

血中濃度が急速に上昇し、経口投与と比べて過量投与に伴う副作用発現のリスクが高まるおそれがあることから、臨床症状、血中甲状腺ホルモン濃度等の患者の状態を観察しながら投与すること。 [7.2-7.4 参照]

(解説)

本剤は静脈投与製剤であり、経口投与と比較して急速に血中濃度が上昇することで副作用発現リスクが高まるおそれがあるため記載した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 狭心症、陳旧性心筋梗塞、動脈硬化症、高血圧症等の重篤な心・血管系の障害のある患者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。基礎代謝の亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがある。[11.1.1、11.1.6 参照]

##### 9.1.2 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者

副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）をはかってから投与すること。粘液水腫性昏睡等で、本剤の投与が直ちに必要の場合は、副腎皮質ホルモン製剤の併用も考慮すること。副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがある。[7.2、7.3、11.1.3 参照]

##### 9.1.3 糖尿病患者

血糖コントロールの条件が変わることがある。[7.2、7.3、10.2 参照]

(解説)

9.1.1 レボチロキシナトリウム経口製剤に合わせて設定した。

9.1.2 甲状腺ホルモンは副腎皮質ホルモンの代謝を促進し、副腎皮質機能不全を亢進させ、ひいては副腎クリーゼを起こすおそれがある<sup>57)</sup>。また、粘液水腫性昏睡等で直ちに投与が必要な場合は副腎皮質ホルモン製剤の併用を考慮するよう注意喚起した。

9.1.3 レボチロキシナトリウム経口製剤に合わせて設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 児の状態（血圧、尿量、血清ナトリウム値等）を観察しながら慎重に投与すること。

9.7.2 低出生体重児、早産児では、晩期循環不全を起こすことがある。なお、低出生体重児、早産児のうち、特に極低出生体重児や超早産児では、晩期循環不全を起こしやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすい。小児におけるレボチロキシナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない。[11.1.4 参照]

#### (解説)

小児に対する静脈内投与に関する報告は少ないことを明記すると共に、経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

晩期循環不全は、早産児、特に在胎期間が28週未満の超早産児で、出生直後の循環動態が不安定な時期を過ぎ比較的全身状態が安定した生後7～28日に突然の低血圧発作として発症し、急性期離脱後循環不全と呼ばれることもある。

先天性甲状腺機能低下症に対しては、身体発育の遅延、知能障害の予防のために、可及的速やかに投与を開始する。心不全を起こす可能性のある先天性心疾患又はうっ血性心不全がある時は投与量を少量に留めるなど特に注意する。適正維持量は患者の臨床症状（特に身体成長発育、骨年齢の発達等）や甲状腺機能検査成績に従って個々に決定する<sup>58)</sup>。

<参考>先天性甲状腺機能低下症マスキリーニングガイドライン（2014年版）<sup>69)</sup> より

#### 5. 先天性甲状腺低下症（以下、CH）の治療とモニタリング方法

5-1. 治療はレボチロキシナトリウム10 $\mu$ g/kg/日を1日1回服用、最重症例では15 $\mu$ g/kg/日で開始することを推奨する。1<sup>a)</sup>（●●●）<sup>b)</sup>

5-2. 中等症・サブクリニカル CH の場合には3～5 $\mu$ g/kg/日のレボチロキシナトリウムの投与量で治療可能である。（エキスパートオピニオン）

5-3. レボチロキシナトリウムの内服については、朝、夕あるいは食前、食後の投与が可能であるが、毎日一定の時間に服用することを推奨する。新生児～乳児では薬剤は少量の水又は母乳又はミルクに溶いて投与することを推奨する。レボチロキシナトリウムの吸収を阻害するものとして、大豆乳、鉄剤、カルシウム、胃薬、イオン交換樹脂があるので、これらをレボチロキシナトリウムと同時に摂取するのは避けることを推奨する。1（●○○）

5-4. 目標とする血清遊離チロキシシン（FT<sub>4</sub>）又はT<sub>4</sub>値は、年齢別の正常値の50%以上から正常上限を目標とすることを推奨する。血清TSHの目標は年齢別の正常範囲を目標とすることを推奨する。1（●●○）

5-5. フォロー間隔は、初期投与開始後が1週間後、2週間後、4週間後、その後1歳までには1ヵ月ごと、それ以降成人期までは3～4ヵ月毎でフォローすることを推奨する。1（●○○）

#### a) グレードレベル

1. 強い推奨「殆どの患者に利益を生み出す」
2. 弱い推奨「患者にとって利益をもたらすことが多いため、考慮すべきである。当然患者の状況によって最良の選択を行う」

#### b) エビデンスレベル

- 低 コントロールを伴わない症例集積
- 中 コントロールを伴わないコホート研究
- コントロールを伴うコホート研究、非ランダム化比較試験

(8) 高齢者

9.8 高齢者

通常より低用量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、本剤を投与すると基礎代謝の亢進による心負荷により、狭心症等を来すおそれがある。[7.2、7.3 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 <sup>60)</sup> ワルファリンカリウム等	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、併用する場合にはプロトロンビン時間等を測定しながらクマリン系抗凝血剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンがビタミンK依存性凝血因子の異化を促進すると考えられている。
交感神経刺激剤 アドレナリン、 ノルアドレナリン、 エフェドリン・メチルエフェドリン含有製剤	交感神経刺激剤の作用を増強し、冠動脈疾患のある患者に併用すると冠不全のリスクが増大するおそれがあるので、併用する場合には慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンがカテコールアミン類のレセプターの感受性を増大すると考えられている。
強心配糖体制剤 ジゴキシン、 ジギトキシン等	甲状腺機能亢進状態では血清ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状態では上昇するとの報告があるため、甲状腺機能亢進状態では通常より多量の、甲状腺機能低下状態では通常より少量の強心配糖体制剤の投与を必要とすることがある。併用する場合には強心配糖体制剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	強心配糖体制剤の吸収率、分布容積、肝代謝、腎排泄速度等の増減が関与していると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン製剤、 スルフォニル尿素系製剤 等 [9.1.3 参照]	血糖降下剤を投与している患者において、本剤を投与すると血糖コントロールの条件が変わることがあるので、併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察しながら両剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
コレステラミン <sup>61)</sup> 、 コレステミド、鉄剤 <sup>62)</sup> 、 アルミニウム含有制酸剤 <sup>63)</sup> 、 <sup>64)</sup> 、 炭酸カルシウム <sup>65)</sup> 、 炭酸ランタン水和物、 セベラマー塩酸塩、 ポリスチレンスルホン酸カルシウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	同時投与により本剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	消化管内で本剤と結合し吸収を抑制すると考えられている。
フェニトイン製剤 <sup>66)</sup> 、 カルバマゼピン、 フェノバルビタール	これらの薬剤は本剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は甲状腺ホルモンの異化を促進すると考えられている。
アミオダロン	アミオダロンは甲状腺ホルモン値を上昇又は低下させるおそれがあるので、併用する場合には甲状腺ホルモン値に注意し、慎重に投与すること。	アミオダロンが甲状腺ホルモンの脱ヨード化を阻害することが考えられている。
経口エストロゲン製剤 結合型エストロゲン、エストラジオール、エストリオール等	経口エストロゲン製剤は甲状腺ホルモン値を低下させるおそれがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	経口エストロゲン製剤がサイロキシン結合グロブリンを増加させることが考えられる。

(解説)

レボチロキシンナトリウム経口製剤に合わせて設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 狭心症（頻度不明）

狭心症があらわれることがある。このような場合には過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。[7.2、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP等の著しい上昇、発熱、倦怠感等があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

###### 11.1.3 副腎クリーゼ（頻度不明）

全身倦怠感、血圧低下、尿量低下、呼吸困難等の症状があらわれることがある。[9.1.2 参照]

###### 11.1.4 晩期循環不全（頻度不明）

低出生体重児や早産児では、晩期循環不全があらわれることがある。特に極低出生体重児や超早産児で起こりやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすいので、血圧低下、尿量低下、血清ナトリウム低下等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[9.7.2 参照]

###### 11.1.5 ショック（頻度不明）

###### 11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全があらわれることがある。このような場合には過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬など適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

(解説)

11.1.1～4 レボチロキシシンナトリウム経口製剤に合わせて設定した。

11.1.5 本剤は静脈投与製剤であり、投与に際しショックが発現するおそれは否定できない。CCDSにも記載されているため設定した。

11.1.6 本剤投与による基礎代謝亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがあり、レボチロキシシンナトリウム経口製剤及び海外自発報告（静脈投与）で報告がみられることから設定した。



## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	過敏症状
肝臓	肝機能検査値異常（AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等）
循環器 <sup>注</sup>	心悸亢進、脈拍増加、不整脈
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、振戦、神経過敏・興奮・不安感・躁うつ等の精神症状
消化器 <sup>注</sup>	嘔吐、下痢、食欲不振
その他 <sup>注</sup>	筋肉痛、月経障害、体重減少、脱力感、皮膚の潮紅、発汗、発熱、倦怠感

注） 発現した場合には過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

換気維持のための酸素投与、交感神経興奮症状に対するプロプラノロール等の $\beta$ -遮断剤の投与、うっ血性心不全に対する強心配糖体の投与、発熱、低血糖及び体液喪失に対する処置等を行う。

(解説)

レボチロキシナトリウム経口製剤の表記を参考に設定した。

<参考>

T<sub>4</sub>はT<sub>3</sub>に代謝された後作用が発揮されるので、後日（7日後位）に症状が現れることがあり、観察を続ける必要がある<sup>57)</sup>。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1管(1mL)を日局生理食塩液100mLで希釈して投与すること。

14.1.2 析出が認められることがある。日局生理食塩液の温度が低い場合には溶けにくいので、生理食塩液の温度をあらかじめ常温に戻してから使用すること。また、希釈時によく混和すること。

14.1.3 日局生理食塩液以外の溶解液、輸液、補液及び他剤との混合注射はしないこと。

14.1.4 調製後は直射日光を避け、常温で保存し、2時間以内に投与を完了すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶液中に析出等の異物が認められる場合は、使用しないこと。

14.2.2 本剤は点滴静注又は静脈内投与のみとし、緩徐に投与すること。なお、国内臨床薬理試験では、本剤1管を生理食塩液に混和して100mLとし、その90mL(レボチロキシナトリウムとして180 $\mu$ g)を約20分かけて静脈内投与された。

14.2.3 有効成分が吸着するため、インラインフィルターの使用は避けること。

(解説)

14.1.1 本剤はアルカリ性水溶液(pH9.0~11.0)であり、治験では、日局生理食塩液100mLに希釈して実施したため同様に設定した。

14.1.2 本剤の有効成分は水に溶けにくく、温度が低いと析出する場合があるので、日局生理食塩液は予め常温に戻してから使用する旨を注意喚起した。また希釈時によく混和するよう注意喚起した。

14.1.3 日局生理食塩液以外の溶液や他の薬剤との配合変化試験は実施していないため、これらと混合注射しないこととした。

14.1.4 日局生理食塩液に希釈後は、直射日光を避け、常温で保存し、2時間以内に投与を完了するよう注意喚起した。14.2.1 有効成分が析出するおそれがあるが、析出等の異物が認められる場合は使用しない旨を明記した。

14.2.2 本剤は点滴静注又は静脈内投与で緩徐に投与することを明記した。併せて国内臨床薬理試験における投与方法を記載した。

14.2.3 有効成分が吸着するため、インラインフィルターを使用しないよう注意喚起した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

- ①マウス、ラット及びウサギに T<sub>4</sub> を種々の投与経路（経口、皮下、腹腔内、静脈内）で反復投与した結果、いずれの動物も心肥大<sup>67)-73)</sup>を生じ、機能的には、心拍数<sup>74)、75)</sup>、心筋収縮力<sup>68)、70)、74)</sup>、心筋の酸素消費量<sup>67)、71)、74)</sup>及び血流量<sup>71)、74)</sup>の増加、並びに血圧の上昇<sup>68)、74)</sup>が認められた。心筋細胞を用いた電気生理学的な検討の結果、T<sub>4</sub> 処置により、活動電位持続時間（APD）の短縮<sup>76)</sup>、並びに活動電位形成に関与するイオンチャンネル電流の変化<sup>75-77)</sup>が認められた（*in vitro*）。
- ②イヌに T<sub>4</sub> を反復経口投与した結果、投与期間中に呼吸数の増加が認められた<sup>78)</sup>。
- ③ラットに T<sub>4</sub> を数週間反復皮下又は腹腔内投与した結果、骨吸収の促進作用<sup>79-81)</sup>が認められた。
- ④ラットに本剤を 50μg/kg の用量で静脈内投与したときの最高血漿中 T<sub>4</sub> 濃度（C<sub>max</sub>）は、ヒトに本剤を 180μg 単回静脈内投与したときの約 4.6 倍に到達したが、中枢神経系の異常を示唆する急性症状は認められなかった（社内資料）。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性 LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物		投与経路		
		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	>2500	>2500	>2500
	雌	>2500	>2500	>2500
ラット	雄	>2000	20	50
	雌	>2000	100	100

#### (2) 反復投与毒性試験

- ①雌性ラット（n=4）に本剤（T<sub>4</sub>：10 及び 50μg/kg）を 2 週間反復静脈内投与した結果、50μg/kg 群で摂餌量の増加、網状赤血球数の増加、器官重量の変化（減少：甲状腺、増加：心臓、脾臓、腎臓）及び甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮が認められた。心臓、脾臓及び腎臓の病理組織学的検査に異常は認められず、血液化学的検査にも特記すべき変化は見られなかった（社内資料）。
- ②ラットに T<sub>4</sub> を種々の投与経路（筋肉内、腹腔内あるいは飲水投与）により 2 週間～8 ヶ月間反復投与した結果、主要な変化として、体重増加の抑制<sup>82)、83)</sup>、心肥大<sup>82)-85)</sup>、心拍数の増加<sup>83)</sup>、酸素消費量の増加<sup>82)</sup>、血清 AST 及び ALT の増加<sup>85)</sup>、骨塩量の減少<sup>86)</sup>、並びに肝臓のグルタチオン濃度減少、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性上昇等の酸化ストレスを示唆する変化<sup>87)、88)</sup>が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

- ①ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験<sup>89)</sup>では、T<sub>4</sub>添加群に SCE 頻度の増加が認められ、ヒト全血を用いた小核試験<sup>90)</sup>では、T<sub>4</sub>添加群にリンパ球の小核発現頻度の増加が認められた (*in vitro*)。
- ②T<sub>4</sub>の変異原性を Derek 及び Sarah を用いた *in silico* QSAR (構造活性相関) 手法で評価した結果、非変異原性物質に分類された。

### (4) がん原性試験

長期がん原性試験は実施していないが、2段階発がんモデルによるプロモーション作用について報告されている。

- ①雄性ラット (n=30) に発がん物質 azoxymethane を 7.4mg/kg の用量で 10 週間皮下投与 (週 1 回) し、発がん物質の投与開始日から並行して、0.2µg/kg の T<sub>4</sub> を 35 週間、2 日に 1 回の頻度で皮下投与した。T<sub>4</sub> 投与群の血清中 T<sub>4</sub> 濃度は媒体対照群の約 7.2 倍に上昇し、同群では、結腸腫瘍の発生率及び投与 9 週時の結腸粘膜上皮細胞の labeling index (BrdU の取込み) が増加した (35 週時に変化なし)<sup>91)</sup>。
- ②雄性ラット (n=30) に発がん物質 N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine を 25µg/mL の用量で 25 週間飲水投与し、0.2µg/kg の T<sub>4</sub> を 26 週から 52 週まで、2 日に 1 回の頻度で皮下投与した。T<sub>4</sub> 投与群の血清中 T<sub>4</sub> 濃度は媒体対照群の約 9.4 倍に上昇し、同群では、胃癌の発生率及び胃粘膜上皮細胞における labeling index (BrdU の取込み) が増加した<sup>92)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験

- ①交配前の雌ラットに T<sub>4</sub> を反復投与した結果、黄体数及び着床数の増加<sup>93)</sup>、出生児数の増加及び乳汁排出への影響<sup>94)</sup>が見られた。
- ②雄ラットに T<sub>4</sub> を投与した結果、体重増加の抑制、血清中黄体形成ホルモン (LH) の変動 (主に低下)、卵巣刺激ホルモン (FSH) 及びテストステロン濃度の低下、精巣及び精嚢重量の減少<sup>95)</sup>、<sup>96)</sup>、並びに精巣の脂質含量低下<sup>97)</sup>が認められたが、T<sub>4</sub> を 3 ヶ月間反復飲水投与した後に雌ラットと同居させた試験では、交尾率及び受胎率に異常は認められなかった<sup>98)</sup>。
- ③妊娠雌ラットに T<sub>4</sub> を反復投与した結果、母動物の血漿中 T<sub>4</sub> 濃度が上昇し、胎児及び胎盤重量が増加した<sup>99)</sup>。一方、出生児数及び胎児の血漿中 T<sub>4</sub> 濃度の上昇は認められなかった。また、妊娠雌ウサギに T<sub>4</sub> を反復投与した結果、胎児の血糖値上昇及び肝グリコーゲン含量の減少が見られた<sup>100)</sup>。逆に、妊娠雌ラットの甲状腺を摘除し、甲状腺機能低下症を誘発させた結果、新生児の出生時体重の低下、記憶や学習行動に対する発達阻害が認められたが、母体に妊娠前から離乳時まで T<sub>4</sub> を皮下投与して補充したところ、これらの変化は対照と同程度まで改善された<sup>101)</sup>。
- ④新生児ラットに T<sub>4</sub> を反復投与した結果、離乳時体重の減少<sup>102)</sup>、体重増加抑制、下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度の減少<sup>103)</sup>、初回発情及び腔開口の遅延<sup>102)</sup>、<sup>103)</sup>、早期開眼<sup>104)</sup>及び耳下腺の発育促進<sup>105)</sup>、並びに自発運動量の増加<sup>106)</sup>が認められた。さらに、成熟後の性機能を検討した結果、妊娠率及び妊娠期間には影響が見られなかったが、出生児数の減少が認められた<sup>102)</sup>、<sup>107)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱から開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：チラーヂン S 錠 12.5 $\mu$ g、25 $\mu$ g、50 $\mu$ g、75 $\mu$ g、100 $\mu$ g、チラーヂン S 散 0.01%、  
レボチロキシン Na 錠 25 $\mu$ g、50 $\mu$ g 「サンド」

同効薬：リオチロニンナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

1952年1月1日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年1月23日

承認番号：30200AMX00023000

薬価基準収載年月日：2020年4月22日

販売開始年月日：2020年6月29日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

6年：2020年1月23日から2026年1月22日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
チラーヂン S 静注液 200 $\mu$ g	2431400A1029	2431400A1029	127968901	622796801

## 14. 保険給付上の注意

本製剤を甲状腺機能低下症の患者に投与する際は、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限ること。

また、甲状腺機能低下症の患者に対する本製剤の投与開始に当たっては、レボチロキシナトリウム経口製剤による治療が適しないと判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

(令和2年4月21日付 保医発0421第3号)

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本薬剤師研修センター 編 : じほう. 2000 : 1307-1323.
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書, C-5944 (廣川書店, 2016)
- 3) Holvey, DN., et al. : Arch Intern Med. 1964 ; 113 : 89-96. (PMID : 14067598)
- 4) Arlot, S., et al. : Intensive Care Med. 1991 ; 17(1) : 16-18. (PMID : 2037720)
- 5) Rodríguez, I., et al. : J Endocrinol. 2004 ; 180(2) : 347-350. (PMID : 14765987)
- 6) Dutta, P., et al. : Crit Care. 2008 ; 12(1) : R1. (PMID : 18173846)
- 7) Hylander, B., et al. : Acta Endocrinol (Copenh). 1985 ; 108(1) : 65-71. (PMID : 3969812)
- 8) Bacci, V., et al. : JAMA. 1981 ; 245(9) : 920. (PMID : 7463688)
- 9) James, R., et al. : BMJ Case Rep. 2014 ; 2014 (PMID : 24526192)
- 10) Mazonson, PD., et al. : Am J Med. 1984 ; 77 : 751-754. (PMID : 6486153)
- 11) Olsen, CG. : J Am Board Fam Pract. 1995 ; 8(5) : 376-383. (PMID : 7484225)
- 12) Yu, CH., et al. : Endocr Pract. 2012 ; 18(3) : e43-e48. (PMID : 22232025)
- 13) Rawson, RW., et al. : Am J Med Sci. 1953 ; 226(4) : 405-411. (PMID : 13092101)
- 14) Schutt-Aine, JC. : J Natl Med Assoc. 1980 ; 72(7) : 705-708. (PMID : 7392090)
- 15) Thompson, MD., et al. : Horm Res Paediatr. 2017 ; 87(5) : 350-353. (PMID : 27631398)
- 16) 高澤 一男 他 : Clin Calcium. 2001 ; 1(2) : 72-76.
- 17) 岡本 健太郎 他 : 日本内分泌学会雑誌. 2015 ; 91(2 Suppl) : 86.
- 18) Jauk, B., et al. : Thyroid. 2000 ; 10(1) : 93-95. (PMID : 10691319)
- 19) Tönjes, A., et al. : Thyroid. 2006 ; 16(10) : 1047-1051. (PMID : 17042692)
- 20) Schurman, K., et al. : J Investig Med. 2010 ; 58 : 391.
- 21) Damle, N., et al. : Indian J Endocrinol Metab. 2012 ; 16(3) : 466-468. (PMID : 22629524)
- 22) Korkmaz, L., et al. : J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014 ; 6(3) : 177-179. (PMID : 25241613)
- 23) Nagaoka, T., et al. : J Int Med Res. 2002 ; 30 : 463-465. (PMID : 12235934)
- 24) 宮内 昭 他 : 日内分泌会誌. 1984 ; 60 : 23-29.
- 25) 山本 蒔子 他 : 日内分泌会誌. 1993 ; 69 : 588-593.
- 26) Sato K, et al. : Intern Med. 1995 ; 34(3) : 176-182. (PMID : 7787323)
- 27) 越智 可奈子 他 : 日本甲状腺学会雑誌. 2012 ; 3(1) : 41-45.
- 28) 白石 美絵乃 他 : 防衛医科大学校雑誌. 2013 ; 38(3) : 231-239.
- 29) 中野 雄二郎 他 : 日本内分泌学会雑誌. 2015 ; 91(2 Suppl) : 86.
- 30) Yen PM. : Physiol Rev : 2001 ; 81(3) : 1097-1142. (PMID : 11427693)
- 31) Hsieh ACL. : J Endocrinol. 1963 ; 26(1) : 55-63. (PMID : 13955283)
- 32) Barker SB., et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1953 ; 83(3) : 500-502. (PMID : 13088887)
- 33) Bray, GA., et al. : Endocrinol. 1965 ; 76 : 323-328. (PMID : 14262665)
- 34) Bauman, TR., et al. : J Endocrinol. 1967 ; 37(4) : 355-359. (PMID : 6022876)
- 35) Sokoloff, L., et al. : J Biol Chem. 1961 ; 236(3) : 795-803. (PMID : 13831286)
- 36) Michels, R., et al. : Science. 1963 ; 140 : 1417-1418. (PMID : 13935529)
- 37) Ellefson, RD., et al. : Endocrinol. 1962 ; 71 : 425-430. (PMID : 13889891)
- 38) Grande, F., et al. : J Nutr. 1968 ; 94(1) : 60-70. (PMID : 5638638)
- 39) Geel, SE., et al. : Brain Res. 1967 ; 4(2) : 143-150. (PMID : 6030104)
- 40) Tapp, E. : J Bone Joint Surg Br. 1966 ; 48(3) : 526-531. (PMID : 5913147)
- 41) Myant, NB., et al. : J Neurochem. 1966 ; 13(12) : 1299-1307. (PMID : 5962012)



- 42) Schapiro, S. : *Endocrinology*. 1966 ; 78(3) : 527-532. (PMID : 5931635)
- 43) Vivanco, F., et al. : *Endocrinology*. 1961 ; 69 : 1111-1116. (PMID : 13926323)
- 44) 社内資料 : 国内臨床薬理試験 (2020年1月23日承認, CTD2.5.3) .
- 45) Nagao, H., et al. : *J Endocrinol*. 2011 ; 210 : 117-123. (PMID : 21478227)
- 46) 岩村 敏 他 : 薬物動態. 1994 ; 9(2) : 184-200.
- 47) 岩村 敏 他 : 薬物動態. 1994 ; 9(2) : 201-223.
- 48) van Doorn, J., et al. : *Endocrinology*. 1985 ; 117(3) : 1201-1208. (PMID : 4017962)
- 49) Dussault, JH., et al. : *Pediatr Res*. 1980 ; 14(3) : 228-231. (PMID : 7383742)
- 50) Schussler, GC. : *Thyroid*. 2000 ; 10(2) : 141-149. (PMID : 10718550)
- 51) Darras, VM., et al. : *J Endocrinol*. 2012 ; 215(2) : 189-206. (PMID : 22825922)
- 52) Wu, SY., et al. : *Thyroid*. 2005 ; 15(8) : 943-958. (PMID : 16131336)
- 53) 三橋 知明 : ホルモンと臨床. 1998 ; 46(増刊号) : 166.
- 54) Flock, EV., et al. : *Endocrinology*. 1963 ; 73 : 442-455. (PMID : 14068831)
- 55) Flock, EV., et al. : *Biochem J*. 1962 ; 84 : 621-626. (PMID : 13893613)
- 56) Potter, GD., et al. : *J Biol Chem*. 1959 ; 234(2) : 350-354. (PMID : 13630909)
- 57) JP DI 2001, P.1984
- 58) 中島 博徳 他 : 日本小児科学会雑誌 ; 1980 ; 84 : 754.
- 59) 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版)、日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会、日本マス・スクリーニング学会
- 60) Hansten, PD. : *Drug Intell Clin Pharm*. 1980 ; 14 : 331-334.
- 61) Northcutt, RC., et al. : *JAMA*. 1969 ; 208 : 1857-1861. (PMID : 5818830)
- 62) Campbell, NRC., et al. : *Ann Intern Med*. 1992 ; 117(12) : 1010-1013. (PMID : 1443969)
- 63) Sherman, SI., et al. : *Am J Med*. 1994 ; 96 : 531-535. (PMID : 8017451)
- 64) Liel, Y., et al. : *Am J Med*. 1994 ; 97 : 363-365. (PMID : 7942938)
- 65) Singh, N., et al. : *JAMA*. 2000 ; 283(4) : 2822-2825. (PMID : 10838651)
- 66) Blackshear, JL., et al. : *Ann Intern Med*. 1983 ; 99 : 341-342. (PMID : 6614682)
- 67) Cohen, J., et al. : *Circ Res*. 1966 ; 18(4) : 388-397. (PMID : 4283643)
- 68) Marriott, ML., et al. : *Can J Physiol Pharmacol*. 1983 ; 61(11) : 1382-1390. (PMID : 6661690)
- 69) Carneiro-Ramos, MS., et al. : *Basic Res Cardiol*. 2010 ; 105(3) : 325-335. (PMID : 20155476)
- 70) Wang, YY., et al. : *Mol Cell Endocrinol*. 2010 ; 320(1-2) : 67-75. (PMID : 20122986)
- 71) Talafih, K., et al. : *Circ Res*. 1983 ; 52(3) : 272-279. (PMID : 6218937)
- 72) Parmacek, MS., et al. : *Am J Physiol*. 1986 ; 251(5 Pt 1) : C727-736. (PMID : 2946236)
- 73) Coleman, PS., et al. : *J Mol Cell Cardiol*. 1989 ; 21(9) : 911-925. (PMID : 2530358)
- 74) Weiss, HR., et al. : *Can J Physiol Pharmacol*. 1995 ; 73(6) : 729-735. (PMID : 7585345)
- 75) Dai, DZ., et al. : *J Card Surg*. 2002 ; 17(5) : 439-446. (PMID : 12630546)
- 76) Sunagawa, M., et al. : *Thyroid*. 2005 ; 15(1) : 3-11. (PMID : 15687814)
- 77) Yu, Z., et al. : *Biomed Mater Eng*. 2012 ; 22(1-3) : 49-55. (PMID : 22766702)
- 78) Hare, JE., et al. : *J Vet Pharmacol Ther*. 2018 ; 41(2) : 254-265. (PMID : 29139142)
- 79) Hoffman, SJ., et al. : *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 ; 302(1) : 205-211. (PMID : 12065718)
- 80) Gouveia, CH., et al. : *J Bone Miner Res*. 1997 ; 12(12) : 2098-2107. (PMID : 9421243)
- 81) Ongphiphadhanakul, B., et al. : *J Bone Miner Res*. 1992 ; 7(10) : 1227-1231. (PMID : 1456090)
- 82) Berg, BN. : *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966 ; 121(1) : 198-203. (PMID : 5902930)
- 83) Sandler, G., et al. : *Q J Exp Physiol coqn Med Sci*. 1959 ; 44 : 282-289. (PMID : 14441424)
- 84) Sanford, CF., et al. : *Circ Res*. 1978 ; 43(5) : 688-694. (PMID : 152166)
- 85) Subudhi, U., et al. : *Chem Biol Interact*. 2008 ; 173(2) : 105-114. (PMID : 18377885)

- 86) Suwanwalaikorn, S., et al. : Eur J Endocrinol. 1996 ; 134(5) : 655-659. (PMID : 8664988)
- 87) Messarah, M., et al. : C R Biol. 2007 ; 330(2) : 107-112. (PMID : 17303537)
- 88) Messarah, M., et al. : Exp Toxicol Pathol. 2010 ; 62(3) : 301-310. (PMID : 19540741)
- 89) Djelić, N., et al. : Mutat Res. 2006 ; 604(1-2) : 1-7. (PMID : 16513411)
- 90) Raut, YS., et al. : Indian J Clin Biochem. 2016 ; 31 : 99-103. (PMID : 26855495)
- 91) Iishi, H., et al. : Int J Cancer. 1992 ; 50(6) : 974-976. (PMID : 1555896)
- 92) Iishi, H., et al. : Br J Cancer. 1993 ; 68(3) : 515-518. (PMID : 8353042)
- 93) Schultze, AB., et al. : J Anim Sci. 1979 ; 30(5) : 774-776. (PMID : 5420311)
- 94) Rosato, RR., et al. : Acta Endocrinol (Copenh). 1992 ; 127(6) : 547-554. (PMID : 1492539)
- 95) Schneider, G., et al. : Endocrinology. 1979 ; 105(3) : 674-679. (PMID : 467326)
- 96) Asker, ME., et al. : Andrologia. 2015 ; 47(6) : 644-654. (PMID : 25220112)
- 97) Aruldas, MM., et al. : Biochim Biophys Acta. 1986 ; 881(3) : 462-469. (PMID : 3697378)
- 98) Jiang, JY., et al. : Biol Reprod. 2000 ; 63(6) : 1637-1641. (PMID : 11090430)
- 99) Spencer, GSG., et al. : J Endocrinol. 1993 ; 139(2) : 275-279. (PMID : 8308463)
- 100) Devaskar, UP., et al. : Dev Pharmacol Ther. 1986 ; 9(2) : 115-123. (PMID : 3956345)
- 101) Lu, L., et al. : J Endocrinol Invest. 2012 ; 35(5) : 490-496. (PMID : 22024639)
- 102) Bakke, JL., et al. : Biol Neonate. 1977 ; 31(1-2) : 71-83. (PMID : 402955)
- 103) Gellert, RJ., et al. : J Lab Clin Med. 1971 ; 77(3) : 410-416. (PMID : 5102839)
- 104) Yilmazer-Hanke, DM., et al. : Neuroscience. 2004 ; 124(2) : 283-297. (PMID : 14980379)
- 105) Ikeda, R., et al. : Anat Rec. 2007 ; 291(1) : 94-104. (PMID : 18085625)
- 106) Schapiro, S. : Gen Comp Endocrinol. 1968 ; 10(2) : 214-228. (PMID : 5653481)
- 107) Best, MM., et al. : J Lab Clin Med. 1969 ; 73(1) : 135-143. (PMID : 4178410)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、1982年2月8日にフランスで承認を取得し、現在 L-THYROXINE SERB、solution injectable として Laboratoires SERB（フランス）により販売されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、フランスでの承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で使用すること。

#### 効能又は効果

粘液水腫性昏睡

甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシンナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）

#### 用法及び用量

粘液水腫性昏睡

本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシンナトリウムとして、1日目は50～400 $\mu$ gを緩徐に静脈内投与し、2日目以降は50～100 $\mu$ gを1日1回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

甲状腺機能低下症（ただし、レボチロキシンナトリウム経口製剤による治療が適さない場合に限る）

本剤を日局生理食塩液で希釈し、通常、成人には、レボチロキシンナトリウムとして、25 $\mu$ gから投与を開始し、50～150 $\mu$ gを維持用量として、1日1回、緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

国名	フランス
会社	Laboratoires SERB
販売名	L-THYROXINE SERB、solution injectable
剤形	注射剤
承認年月日	1982年2月8日
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・完全又は不完全にかかわらず、中枢性又は末梢性のあらゆる甲状腺機能低下症</li> <li>・甲状腺機能低下症に関連するもしくは関連しないTSHの遮断が望ましいあらゆる状態</li> <li>・粘液水腫性昏睡</li> <li>・嚥下障害を伴う甲状腺機能低下症</li> </ul>
用法及び用量	<p><b>用法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療に先立ち、用量を調節するために、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、TSH濃度の放射免疫測定もしくはホルモンによるヨウ素濃度の判定を実施することが推奨される。</li> <li>・用量は甲状腺機能低下症の重症度、患者の年齢及び個々の忍容性によって異なる。</li> <li>・レボチロキシン注射液の連日投与は、患者への経口投与が可能になり、臨床的に安定するまで継続するべきである。</li> </ul> <p><b>&lt;成人患者&gt;</b></p> <p>粘液水腫性昏睡：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初日に500<math>\mu</math>gの負荷用量を初回投与することが推奨され、生理食塩液250mLに溶解した注射液を緩徐に静脈内に点滴投与する。重篤な心血管事象又は死亡のリスクが上昇するため、この負荷用量は500<math>\mu</math>gを超えてはならない。</li> </ul>

・その後の維持投与は平均 1 日用量 100 $\mu$ g で開始するべきである。

その他の適応症：

・成人での完全ホルモン補充療法には、1 日 1 回平均 100～150 $\mu$ g の投与が必要である。

この用量は、慎重に漸増することによって確立される。1 日 25 $\mu$ g の用量で開始し、1 週間間隔で 1 日用量を 25 $\mu$ g ずつ増量する。

・十分な期間にわたって用量を安定して維持できた後は、甲状腺ホルモン濃度の生物学的定量を繰り返す。T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の測定により、過量投与がないことを確認し、末梢性甲状腺機能低下症の場合には TSH 濃度が正常であることを確認する。

#### <高齢患者>

特に心血管のリスク因子が判明している高齢患者では、より緩やかな投与スケジュールが推奨される。これらの患者では、より低用量で治療を開始し、より緩やかに漸増する必要がある。TSH 濃度の正常化に必要な用量よりも低い維持用量を検討し

てもよい。

#### <腎機能不全/肝機能不全を有する患者>

腎機能不全や肝機能不全を有する患者での使用経験は少ない。

#### <小児>

粘液水腫性昏睡の治療における小児での使用経験は非常に少ない。

その他の適応症：

・維持用量は通常、100～150 $\mu$ g/m<sup>2</sup>（体表面積）とする。

・迅速な補充が重要となる先天性甲状腺機能低下症を有する新生児と小児で推奨される初期用量は、最初の 3 ヶ月間は 1 日当たり 10～15 $\mu$ g/kg 体重である。その後、臨床所見、検査所見（甲状腺ホルモンと TSH）に基づいて用量を個別に調節する。

・後天性甲状腺機能低下症の小児で推奨される初期用量は、1 日当たり 12.5～50 $\mu$ g である。臨床所見、検査所見（甲状腺ホルモンと TSH）に基づいて、最終的な補充用量に達するまで、用量を 2～4 週間ごとに漸増する。

すべての症例で、用量は個々の患者のニーズに基づいて調節すること。

#### 投与方法

静脈内に注射する。

筋肉内注射も可能である。

粘液水腫性昏睡の治療では、負荷用量として生理食塩液 250mL に溶解した注射液を緩徐に静脈内に点滴投与することが推奨される。

(2018 年 4 月時点)

## 2. 海外における臨床支援情報

### ① 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の記載は以下のとおりであり、フランスの添付文書の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

**妊婦、産婦、授乳婦への投与**

設定されていない。

出典	記載内容 (英文)
フランスの添付文書 (2018年4月10日)	<p>Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Data concerning the use of levothyroxine injection in pregnant women are limited. Levothyroxine dose not readily cross the placenta and its administration in appropriate doses has no effects on the foetus. Animal studies do not provide adequate data concerning reproductive toxicity.</p> <p>It is essential that thyroid hormone treatment be continued throughout pregnancy to maintain the balance required in the mother to ensure a healthy pregnancy (and, in particular, to reduce the risk of foetal hypothyroidism). Clinical and laboratory monitoring must be reinforced as soon as possible, particularly during the first half of the pregnancy, so that the treatment can be adjusted if necessary. In all cases, it is recommended that a thyroid assessment be performed on the newborn infant.</p> <p>During pregnancy, levothyroxine must not be combined with anti-thyroid agents for hyperthyroidism. Only small quantities of levothyroxine cross the placenta, whereas large quantities of anti-thyroid drugs cross from the mother to the infant. This can cause foetal hypothyroidism.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>In breast-feeding women with balanced T<sub>4</sub> levels, levothyroxine is secreted into breast milk in low concentrations. Consequently, replacement therapy using levothyroxine is possible while breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No fertility studies have been performed with this medicinal product. Hypothyroidism or hyperthyroidism are liable to affect fertility.</p>

② 小児等に関する海外情報

日本の添付文書の「小児等への投与」の記載は以下のとおりであり、フランスの添付文書の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

**小児等への投与**

小児におけるレボチロキシナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない。低出生体重児、早産児のうち、特に極低出生体重児や超早産児では、晚期循環不全を起こしやすく、また、本剤の投与後早期に起こりやすいので、児の状態（血圧、尿量、血清ナトリウム値等）を観察しながら慎重に投与すること。

出典	記載内容（英文）
フランスの添付文書 (2018年4月10日)	<p><u>Paediatric population</u></p> <p>Experience in children treated for myxedema coma is very limited.</p> <p>In other indications:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• The maintenance dose is generally 100 to 150 micrograms per m<sup>2</sup> of body surface area.</li><li>• For neonates and infants with congenital hypothyroidism, in whom rapid replacement is important, the initial recommended dosage is 10 to 15 micrograms per kg body weight per day for the first 3 months. Thereafter, the dose should be individually adjusted based on clinical and laboratory findings (thyroid hormones and TSH).</li><li>• For children with acquired hypothyroidism, the recommended initial dosage is 12.5 to 50 micrograms per day. The dose should be increased gradually every 2 to 4 weeks based on clinical and laboratory findings (thyroid hormones and TSH) until the full replacement dose is reached.</li></ul> <p>In all cases, the dose should be adjusted on the needs of each individual.</p>

## **XⅢ. 備考**

### **その他の関連資料**

該当資料なし

