

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] チラーヂン S 静注液200 μ g
[一 般 名] レボチロキシナトリウム水和物
[申 請 者 名] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 27 日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和元年 11 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] チラーヂン S 静注液 200 µg
[一 般 名] レボチロキシナトリウム水和物
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 27 日
[剤形・含量] 1 アンプル (1 mL) 中にレボチロキシナトリウム水和物をレボチロキシナトリウムとして 200 µg 含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の粘液水腫性昏睡及び甲状腺機能低下症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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)

[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、レボチロキシナトリウムとして、1 日目は 50～400 µg を緩徐に静脈内投与し、2 日目以降は 50～100 µg 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 µg から投与を開始し、50～150 µg 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。

[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。

審査報告(1)

令和元年10月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] チラーゲン S 静注液 200 µg
[一般名] レボチロキシナトリウム水和物
[申請者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成31年2月27日
[剤形・含量] 1アンプル(1 mL)中にレボチロキシナトリウム水和物をレボチロキシナトリウムとして200 µg含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症

[申請時の用法・用量]

粘液水腫性昏睡

通常、成人には、投与初日にレボチロキシナトリウムとして50~200 µgを日局生理食塩液に混和し、緩徐に静脈内投与する。投与2日目以降は50~100 µgを日局生理食塩液に混和し、1日1回緩徐に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

重症甲状腺機能低下症

通常、成人には、レボチロキシナトリウムとして投与開始時25 µg、維持量50~100 µgを、日局生理食塩液に混和し、1日1回緩徐に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略... 8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略..... 9

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤はレボチロキシナトリウム水和物を有効成分とする注射剤である。

本薬は、投与後には甲状腺から分泌される内因性 T₄ と識別不能となり、同じ生理作用を示し、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いる。本邦では経口製剤として、チラーヂン S 錠 50 µg 等が「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」、チラーヂン S 散 0.01% が「乳幼児甲状腺機能低下症」を効能・効果として承認されている。

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。」と定義されている（日甲状腺会誌 2013; 4: 47-52）。粘液水腫性昏睡の治療においては甲状腺ホルモンの投与が必須であり、欧米では腸管運動低下や浮腫による経口薬の吸収不良を考慮し、甲状腺ホルモン製剤の静脈内投与が標準的になされている（Thyroid 2014; 24: 1670-751、Rev Endocr Metab Disord 2003; 4: 137-41 等）。また、甲状腺機能低下症患者では、レボチロキシナトリウム製剤の経口投与を行ったにもかかわらず、血中の甲状腺ホルモン濃度が上昇せず、甲状腺機能低下症の症状が改善しない患者が存在し、経口投与による治療が奏効しない患者や、経口投与が困難な患者において、レボチロキシナトリウム製剤を静脈内投与することにより改善が得られた報告もある（「7.4.1 レボチロキシナトリウム静脈内投与に関する症例報告（粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症）の概略」の項を参照）。

以上の背景等を踏まえ、日本甲状腺学会、一般社団法人日本救急医学会、一般社団法人日本内分泌学会及び日本病院総合診療医学会から、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対して静脈内投与が可能なレボチロキシナトリウム製剤に関する開発要望書が提出され、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。当該検討結果を受けて厚生労働省より申請者に開発要請がなされた。

今般、申請者は、国内臨床薬理試験成績、公表文献、成書等により本剤の粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は粘液水腫性昏睡、嚥下障害を伴う甲状腺機能低下症等を効能・効果としてフランスで承認されており、米国等においても静脈内投与が可能なレボチロキシナトリウム製剤が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、日本薬局方「レボチロキシナトリウム水和物」であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 ████████）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 アンプル中に原薬 200 µg を含有する注射剤であり、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、薬液調製 [] 液量調整、予備ろ過、無菌ろ過・充てん、包装からなる工程により製造される。重要工程として [] 液量調整及び無菌ろ過・充てん工程が設定されている。その他、予備ろ過工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [] pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	ガラス製アンプル	24 カ月 ^{a)}
中間的試験	実生産 3ロット	30±2℃		12 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2℃		6 カ月

a) うち 1 ロットは 12 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製アンプルを紙箱で遮光し、室温保存するとき 18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものと考えて、「2.R.1 製剤の安定性について」の項に記載した内容を踏まえ、審査報告（2）において最終的に判断したい。

2.R.1 製剤の安定性について

申請者は、以下のように説明している。長期保存試験について、現時点で 2 ロットは 24 カ月までの試験成績が得られており、残り 1 ロットは 12 カ月までの試験成績が得られている。3 ロットの 6 カ月までの加速試験成績では、含量、pH、純度試験（類縁物質）に明確な品質の変化は認められず、3 ロットの 12 カ月までの長期保存試験成績から、ICH Q1E ガイドラインに基づき、製剤の有効期間を 18 カ月と設定することは可能と考えた。

また、原薬は [] であり、 [] 原薬の析出が認められることがある。しかしながら、本剤は、投与時に生理食塩液 100 mL で希釈して使用する製剤であり、投与時に生理食塩液 100 mL で希釈することにより当該析出物が溶解することを確認している。上記の本剤の投与方法を踏まえ、不溶性異物については、日本薬局方一般試験法「注射剤の不溶性異物検査法 [] []」に従って [] を用いた試験方法とした。製剤の保存期間中における原薬の析出を最小限とするため、製剤の製造工程では、すべての工程を [] で実施すること

で製剤の保存期間中の ████████ を抑制し、工程管理及び製剤の規格及び試験方法において ████████ の管理を行っている。さらに、製剤の製造工程では、アンプル充てん後に不溶性異物検査を全数に対して実施しており、当該検査により異物が認められたアンプルは除去される。保存期間中の不溶性異物について、18 カ月以上の長期保存試験成績が得られている 2 ロットでは、24 カ月まで明らかに認められる不溶性異物を含まないことを確認しており、残り 1 ロットについては現時点で 12 カ月までの試験成績であるが、当該 1 ロットについても同様の結果が得られることが推測される。

以上より、製剤の有効期間について、室温保存するとき 18 カ月と設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。製剤の保存期間中に原薬の析出と考えられる異物が認められており、本来であれば、製剤の保存期間中に原薬の析出が生じないよう、製剤処方等を含めて対策を講じることが適切と考える。しかしながら、製造工程において ████████ を抑制するための対策が講じられており、充てん後に異物が認められたアンプルは除去されること、本剤は、投与時に生理食塩液 100 mL と希釈して使用する薬剤であり、製剤の規格及び試験方法において投与時の溶液で明らかに認められる不溶性異物を含まないことが担保されること等を踏まえると、本剤を臨床使用することは許容可能である。ただし、製剤の保存期間中に原薬の析出の可能性があることを踏まえると、製剤の有効期間を通して、不溶性異物が含まれないことを担保することは重要と考えることから、現時点で 12 カ月までの長期保存試験成績が得られている 1 ロットについて、18 カ月までの成績の提出を申請者に求めており、その結果は審査報告 (2) で記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、甲状腺ホルモン (T_4 及び T_3) に関する公表文献が提出され、本申請において新たに提出された試験成績はない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、粘液水腫性昏睡に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬は、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 T_4 と識別不能となり、同じ薬理作用を示す。甲状腺ホルモン (T_4 及び T_3) は、甲状腺において合成及び分泌され、末梢組織において、 T_4 が T_3 に代謝され、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、酸素消費、心拍数、タンパク質代謝、脂質代謝等の生理作用を発揮する (Physiol Rev 2001; 81: 1097-142)。粘液水腫性昏睡は、甲状腺機能低下症が基礎にあり、甲状腺ホルモンの欠乏に由来する又はさらに何らかの誘因により惹起された低体温、呼吸不全、循環不全等により、意識障害等の中枢神経系の機能障害が生じると考えられている。甲状腺摘出等により甲状腺機能が低下したラットでは、酸素消費低下、心拍数低下、低体温等の粘液水腫性昏睡と類似した状態が認められ、 T_4 の投与によりこれらの状態が改善することが報告されている (J Endocrinol 1963; 26: 55-63、Endocrinology 1965; 76: 323-8 等)。したがって、本剤の投与により、粘液水腫性昏睡における症状の緩和が期待される。

機構は、本剤投与による甲状腺ホルモンの補充により、粘液水腫性昏睡の症状の緩和が期待されるとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、本薬を静脈内投与したときの血中甲状腺ホルモン (T_4 及び T_3) 濃度の変動について、 T_4 及び T_3 の生理的濃度範囲との比較を公表文献により検討したところ、本剤の申請用量を静脈内投与したときの血中 T_4 及び T_3 濃度は既承認の本薬経口製剤と同様に生理的濃度の範囲内となることが推察されたことから (Ann Intern Med 1972; 77: 549-55、日内分泌会誌 1979; 55: 1038-50)、「非臨床薬物動態試験に関する資料」として T_4 の薬物動態に関する公表文献が提出され、本申請において新たに提出された試験成績はない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験の成績が新たに提出された。また、チラーヂン S 錠の医薬品再評価 (1973 年 3 月 24 日) 時に提出された単回投与毒性試験成績、フランスでの承認申請資料に用いられた甲状腺ホルモン (T_4 及び T_3) に関する公表文献等が提出された。本項では、本申請において新たに提出された試験成績及び主な公表文献について記載する。

5.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された (「5.5.1 不純物の毒性試験」の項を参照)。

また、公表文献では以下のように報告されている。

- 雄性ラットに T_4 を 0.0012% の濃度で 30 日間又は 5 週間反復飲水投与した結果、心重量/体重比の増加、血清中 AST、ALT、LDH、 γ -GTP 及び ALP の増加等が認められた (Chem Biol Interact 2008; 173: 105-14、Exp Toxicol Pathol 2010; 62: 301-10 等)。
- 雄性ラットに T_4 を 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で 2 週間反復腹腔内投与した結果、心筋のタンパク質合成の増加に起因する心肥大が認められた (Circ Res 1978; 43: 688-94)。
- 雄性ラットに T_4 を 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で 20 週間反復腹腔内投与した結果、大腿骨の骨塩量の減少が認められた (Eur J Endocrinol 1996; 134: 655-9)。

5.2 遺伝毒性試験

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験において、1.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を超える T_4 濃度で姉妹染色分体交換の頻度の高値が認められた (Mutat Res 2006; 604: 1-7)。

ヒト全血を用いた小核試験において、 T_4 が 0.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上でリンパ球における小核の発現頻度の高値が認められた (Ind J Clin Biochem 2016; 31: 99-103)。

5.3 がん原性試験

雄性ラットに azoxymethane を 7.4 mg/kg の用量で週 1 回 10 週間皮下投与し、azoxymethane の投与開始と並行して T_4 を 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で 2 日に 1 回 35 週間反復皮下投与した結果、結腸腫瘍の発生率及び投与 9 週時の結腸粘膜上皮細胞における BrdU の取込みの高値が認められた (Int J Cancer 1992; 50: 974-6)。

雄性ラットに *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine を 25 µg/mL の用量で 25 週間飲水投与し、その後 T₄ を 0.2 µg/kg の用量で 2 日に 1 回 26 週間反復皮下投与した結果、胃癌の発生率及び胃粘膜上皮細胞における BrdU の取込みの高値が認められた (Br J Cancer 1993; 68: 515-8)。

5.4 生殖発生毒性試験

交配前の雌性ラットに T₄ を 1000 µg/kg の用量で 10~15 日間反復皮下投与した結果、胎児数の高値、早期の分娩、並びに母性行動及び乳汁排泄の障害による出生児の死亡が認められた (Acta Endocrinol (Copenh) 1992; 127: 547-54)。

雄性ラットに T₄ を 300 µg/kg の用量で 3 又は 8 週間反復腹腔内投与した結果、体重増加抑制、LH、FSH 及びテストステロンの低値、E₂ の高値、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺重量の低値、精巣上体の精子数の低値並びに精子運動率の低値が認められた (Andrologia 2015; 47: 644-54)。

妊娠ラットに T₄ を 10~50 µg の用量で妊娠 1 日目から妊娠期間中反復皮下投与した結果、胎児及び胎盤重量の高値並びに出生児及び離乳時体重の高値が認められた (J Endocrinol 1993; 139: 275-9)。

妊娠ウサギに T₄ を 250 µg/kg 又は T₃ を 125 µg/kg の用量で妊娠 25 及び 26 日目に筋肉内投与した結果、胎児の血糖値の高値及び肝グリコーゲン含量の低値が認められた (Dev Pharmacol Ther 1986; 9: 115-23)。

雌雄新生児ラットに T₄ を 7.5 µg の用量で生後 1~12 日間反復皮下投与した結果、早期開眼が認められた (Neuroscience 2004; 124: 283-97)。

5.5 その他の試験

5.5.1 不純物の毒性試験 (CTD4.2.3.2、参考資料)

本剤の分解生成物である *類縁物質A の毒性を評価する目的で、雌性ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、本薬を投与した群と ■% の *類縁物質A を含む本薬を投与した群で異なる変化は認められなかった (表 2)。

表 2 不純物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/日)	主な所見	CTD
雌ラット (SD)	静脈内	2 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、50、50 ^{b)}	50: 摂餌量の高値、網状赤血球数及び比率の高値、甲状腺重量の低値、心臓・脾臓・腎臓重量の高値、甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮、脾臓リンパ濾胞の発達	参考資料 4.2.3.2

a) 水酸化ナトリウム水溶液 (pH ■■■) / ■■■% 塩化ナトリウム水溶液の ■ : ■ 混合液

b) 本薬及び ■% の *類縁物質A を添加した本薬が用いられた。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、主に甲状腺ホルモン (T₄ 及び T₃) に関する公表文献に基づき本薬の毒性評価を行うことについて、以下のように説明している。

本剤は、既承認の経口製剤と同一の有効成分を含有する注射剤であり、甲状腺ホルモンの薬理作用、安全性等に関しては長年にわたり多くの知見が得られている。公表文献において、本薬を初回用量 750 µg 及び維持用量 200 µg で静脈内投与した際の T₄ 及び T₃ 濃度はすべて生理的濃度の範囲内であったこと (Ann Intern Med 1972; 77: 549-55、日内分泌会誌 1979; 55: 1038-50) 等から、本申請における用法・用量においても、T₄ 及び T₃ 濃度が生理的濃度を超える可能性は低いと考える。さらに、日本人健康成人に本剤 180 µg を静脈内投与する第 I 相試験を実施した結果、血清中 T₄ の曝露量は国内外で大きな違いはないと考えられる (「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照)。以上より、本申請

において公表文献に基づき本薬の毒性評価を行うことは可能と考える。また、本申請で新たに提示した各公表文献における曝露に関する情報は限られているものの、様々な投与経路で実施された動物実験における投与量のヒト等価用量は、臨床用量の数倍から数十倍に相当することから、T₄の十分な曝露の下で評価されたと考える。したがって、本剤の臨床使用時においては、本剤が甲状腺ホルモンの生理的濃度の範囲内への補充を目的として使用されることを考慮すると、毒性学的観点から問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中T₄濃度測定には、LC-MS/MS法が用いられ、定量下限は0.25 µg/dLであった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人を対象とした単回静脈内投与試験（AKP-015/1-B 試験）の成績が提出された。なお、本項において、本剤の投与量は、レボチロキシナトリウムとしての量で表記した。

6.2.1 健康成人を対象とした単回静脈内投与試験（CTD5.3.3.1-1：AKP-015/1-B 試験<20■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数8例）を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 180 µg を約 20 分かけて単回静脈内投与とされた。

本剤が投与された8例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回静脈内投与したときの内因性の血清中 T₄ 濃度で補正した薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。

表3 本剤を単回静脈内投与したときの内因性の血清中 T₄ 濃度で補正した薬物動態パラメータ^{a)}

C _{max} (µg/dL)	AUC _{0-168h} (µg·h/dL)	AUC _{0-∞} (µg·h/dL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (mL/h)
3.2±0.4	118.1±30.0	174.2±62.7	0.33 [0.33, 0.42]	65.2±31.3	9.5±2.6	114.5±37.3

例数：8例、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{0-168h}：投与後168時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

AUC_{0-∞}：投与後0時間～無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、

V_d：分布容積、CL：クリアランス

a) 本剤の投与30分前、15分前及び投与直前の3回測定した血清中 T₄ 濃度の平均値をベースライン時の内因性 T₄ 濃度とし、各測定時点における血清中 T₄ 濃度を当該ベースライン時の値で補正して、ノンコンパートメント解析により算出した薬物動態パラメータ

安全性について、有害事象は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値及び12誘導心電図について、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外における薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。本剤の国内外における薬物動態の比較について、日本人健康成人を対象とした試験（AKP-015/1-B 試験）で得られたデータと外国人健康成人を対象とした公表文献

(Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1983; 21: 379-82)におけるデータを比較検討した。外国人における公表文献データでは、健康成人 5 例を対象に本薬（平均値±標準偏差、以下同様）を $182 \pm 15 \mu\text{g}$ 静脈内単回投与とされた。本薬投与前の内因性 T_4 濃度で補正された薬物動態パラメータ (C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-50\text{h}}$) が算出され、 C_{max} は $5.0 \pm 1.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、 $\text{AUC}_{0-50\text{h}}$ は $46.8 \pm 27.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{dL}$ であった。国内第 I 相試験 (AKP-015/1-B 試験) から得られた C_{max} は $3.2 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は $48.8 \pm 10.3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{dL}$ であり、 C_{max} は日本人でやや低い傾向が認められた。これは、公表文献データでは急速に静脈内投与されていると考えられる一方、AKP-015/1-B 試験では医療現場での使用実態や被験者の安全性を考慮して約 20 分かけて緩徐に静脈内投与とされたため、この投与方法の違いが C_{max} の違いが認められた要因の一つであると考えられた。しかしながら、AUC については国内外で大きな違いは認められていないことから、日本人と外国人における薬物動態に大きな違いはないと考えられる。

機構は、国内外における薬物動態について、AKP-015/1-B 試験と公表文献における本薬の投与方法の違いがその評価の一部に影響した可能性があり、試験デザインの違いから薬物動態の厳密な比較には限界があるものの、得られたデータから、日本人と外国人における薬物動態に大きな違いはないとする申請者の説明に大きな問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、有効性及び安全性の検討を主目的とした新たな臨床試験は実施されず、国内外の成書、ガイドライン及び公表文献が提出された。以下に、主な国内外の成書、ガイドライン及び公表文献の概略を記述する。なお、本項において、本剤又は本薬の投与量は、レボチロキシナトリウムとしての量で表記した。

7.1 粘液水腫性昏睡に関する成書等

7.1.1 ウイリアムス内分泌学 第 13 版 (Williams textbook of endocrinology 13th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p441-2)

粘液水腫性昏睡の場合、循環遅滞及び代謝低下が認められ、経腸、皮下又は筋肉内投与における薬剤の吸収については、予測が不能であることから、可能であれば静脈内投与が望ましい。静脈内投与の場合、 T_4 の用法・用量は、末梢のホルモン貯留を満たすために初回用量 $500 \sim 800 \mu\text{g}$ とし、その後 1 日 $100 \mu\text{g}$ として連日投与する。

7.1.2 ハリソン内科学書 第 20 版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. New York: McGrawHill Companies, Inc; 2018. p2702)

粘液水腫性昏睡は、集中治療を行ってもいまだに死亡率の高い疾患である。初回投与時に本薬 $200 \sim 400 \mu\text{g}$ を負荷用量として静脈内投与し、その後、経口投与の場合は、1 日用量 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ を投与、静脈内投与の場合は、25%まで減量する。静脈内投与が使用できない場合、経口製剤を経鼻胃管から投与する方法があるが、粘液水腫性昏睡では、吸収障害が生じている可能性がある。

7.1.3 アーウィン&リップ集中治療学 第 7 版 (Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p1155-8)

甲状腺ホルモンの投与は、粘液水腫性昏睡に対して最も重要な治療方法であり、低血糖、低体温及び意識障害の改善に必須である。粘液水腫性昏睡の最重症例以外であればどの症例でも T₄ の使用を選択する。高齢の患者を除き、静脈内投与における T₄ の初回用量は 200～500 µg とし、昏睡の程度が高い患者、低血圧や低体温の程度が高い患者、体格が大きい患者では、より高用量を用いるべきである。高齢の患者や心疾患の既往がある患者では、T₄ の初回用量はおそらく 400 µg を超えないように投与するべきだろう。初回投与 6～12 時間後に意識状態、血圧又は体温の改善が認められない場合は、初回投与後 24 時間までの総投与量が 500 µg になるよう T₄ を再投与するべきである。その後、24 時間毎に症状に応じて 1 日用量を 50～200 µg として投与する。治療を維持しなければ、昏睡が再発するおそれがある。

7.1.4 ワーナー&イングバー甲状腺学 第 10 版 (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p600-5)

T₄ は初回用量として除脂肪体重 1 kg あたり 4 µg (又は約 200～250 µg) を静脈内投与し、投与 24 時間後に 100 µg、その後は静脈内又は経口のいずれか適切な経路で 1 日用量 50 µg を連日投与する。用量は、他の甲状腺機能低下症患者の場合と同じく、臨床症状及び検査値に基づいて調節する。T₃ は、初回用量として 10 µg を静脈内投与し、その後は患者が維持用量の T₄ を経口投与可能になるまで、8～12 時間毎に同用量を静脈内投与する。T₄ 400～500 µg を初回負荷用量として静脈内投与し、その後は 1 日用量 100～200 µg を投与し、T₄ 単独投与による治療効果が十分でない場合に、T₄ 投与 24～48 時間後に T₃ を投与する場合もある。

7.2 粘液水腫性昏睡に関する主なガイドライン

7.2.1 米国甲状腺学会ガイドライン (Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Thyroid 2014; 24: 1670-751)

粘液水腫性昏睡に対する甲状腺ホルモン補充の初期治療では、本薬を静脈内投与すべきである。本薬 200～400 µg を負荷用量として、小柄又は高齢で冠動脈疾患又は不整脈の病歴のある患者には、より低用量を投与することができる。1 日用量 1.6 µg/kg で、連日静脈内投与、75%まで減量して投与することができる。症状の改善が認められるものの、経口投与ができない場合には他の経腸投与を用いることができる。

7.2.2 ラテンアメリカ甲状腺学会ガイドライン (Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013; 57: 265-99)

粘液水腫性昏睡では、甲状腺ホルモンの補充が治療の中心である。高用量の本薬投与 (初回用量として 1 日 300～500 µg を静脈内投与した後、維持用量として 1 日 50～100 µg を投与する、又は初回用量として 1 日 500～1000 µg を経口投与した後、1 日 100～200 µg を投与する) に基づいて実施することが可能である。

7.3 国内外の総説論文

7.3.1 Crit Care Med 1992; 20: 276-91.

甲状腺機能低下症の少数例の患者で、高用量の本薬投与が心血管系に有害ではないかもしれないとする報告もあるが、一方では粘液水腫性昏睡の治療中の血清中 T₃ 濃度が高値の患者で死亡率が高かったこ

とも報告されている。より決定的なデータが得られるまでは、初回用量として本薬 200～300 µg、維持用量として 50～100 µg の連日投与を推奨する。消化管の吸収障害が生じている可能性があることから、非経口製剤が使用可能なら使用すべきである。

7.3.2 Clin Geriatr Med 1995; 11: 251-8.

重症患者では腸管吸収が変動しやすいことから、静脈内投与は経口投与に比較して、より信頼性が高い。T₄ 1000 µg は、静脈内投与される用量としては過量と考えられ、患者を不必要なリスク（例えば心筋梗塞）にさらすおそれがある。この用量は、体内の T₄ の総量のほぼ 2 倍に相当する。若く、標準体重の成人における甲状腺外での甲状腺ホルモン貯蔵量は約 800 µg で、1 日あたりの代謝量は約 80～90 µg である。初回用量として 300～400 µg がより生理的な用量であり、100～500 µg が許容用量と考えられる。T₄ の半減期は 24 時間以上（通常、数日間）であるため、T₄ の投与頻度は 1 日 1 回で十分と考える。

7.3.3 Am Fam Physician 2000; 62: 2485-90.

粘液水腫性昏睡が疑われるあらゆる患者は、甲状腺ホルモンで治療されるべきである。

多くの専門家は、本薬単独使用を推奨している。本薬の初回用量として 100～500 µg を静脈内投与し、その後、経口投与可能となるまで、1 日 75～100 µg を連日静脈内投与すべきである。虚弱又は他の合併症（特に心疾患系の疾患）を有する患者には、初回用量として低用量を用いるべきである。

7.3.4 J Intensive Care Med 2007; 22: 224-31.

我々は本薬単独で、初回用量として 200～300 µg の静脈内投与を選択する。その後、腸管運動が正常化した明らかなエビデンスが得られて経腸投与を開始するまで、100 µg の静脈内投与を維持する。

7.3.5 AACN Adv Crit Care 2013; 24: 325-32.

ホルモン補充療法は本薬、リオチロン又はその両者が使用される。粘液水腫性昏睡では T₄ から T₃ への変換が抑制されていることから、併用投与を推奨する意見もある。過度に本薬を補充することにより心筋梗塞等を引き起こすおそれがある。本薬の用法・用量：200～500 µg を初回負荷用量として静脈内又は経鼻胃管投与、その後 1 日 50 µg を連日静脈内投与する。

7.3.6 Tenn Med 2014; 107: 39-41.

粘液水腫性昏睡の治療には、集中治療室での支持療法、ホルモン療法、増悪因子の管理に重点を置いた多面的なアプローチが必要とされる。粘液水腫に関連する心不全の管理では、心不全の薬物療法と甲状腺ホルモン補充療法が中心となる。本薬の静脈内投与では、初回負荷用量として 100～500 µg、維持用量として 1.6 µg/kg が用いられる。高齢又は虚弱で心疾患を合併している患者には、投与量の選択において特別な注意が払われるべきであり、通常、初回用量は低用量とされ、血清中 TSH 及び T₄ 濃度に基づき徐々に増量する。

7.3.7 Emerg Med Clin North Am 2014; 32: 303-17.

一般的に推奨される治療は、T₄ 100～500 µg の静脈内投与である。用量は報告によって異なるが、いくつかの報告においては、特に心血管疾患を合併している高齢で虚弱な患者に対して低用量での投与を推

奨めている。他に分布容積に基づき用量を算出している報告もあり、6 µg/dL (70 kgの男性で7 Lの分布容積の場合、420 µg) が静脈内投与されている。初回用量の投与後、患者が経口投与可能となるまで、1日50~100 µgを連日静脈内投与するべきである。

7.3.8 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針 (日甲状腺会誌 2013;4: 47-52)

本邦では静脈注射用の製剤がないので(経鼻)胃管で投与するか、坐薬(注腸)等の方法で投与する。本薬50~200 µg/日を投与し、意識障害が改善するまで継続、あるいは翌日から50~100 µg/日を投与する。リオチロニンナトリウム~50 µg/日を併用することもある。ただし、大量投与(T₄ 500 µg/日以上、あるいはT₃ 75 µg/日以上)がよいのか、あるいは少量投与がよいのか、また静脈内投与がよいのか、非静脈内(経鼻胃管など)投与がよいかの結論はでていない。しかし、現在ではT₄が投与されることが多く、かつ大量投与は控えられる傾向にある。

過去の報告では高齢者、心疾患合併患者、初期高用量静注群(本薬を500 µg/日以上若しくはリオチロニンナトリウム75 µg/日以上)において死亡率が有意に高く、特に高齢者で高用量群ほど死亡率が高かった。今回の国内調査では、初日投与量が多く症例で25~200 µgに留まっていた。一方、初期高用量静注群(本薬を初期投与500 µg後、100 µg/日で継続)は、初期低用量静注群(本薬を初期から100 µg/日で継続)より有意差はないものの予後がよい傾向を示したとの報告もある。最近になり、米国甲状腺学会総会においても初期は比較的低用量での開始が推奨されている。成書では、「本薬単独投与方法」として初回(経静脈又は経口)本薬300~500 µg投与後、翌日から50~100 µg/日で維持、「リオチロニンナトリウム単独投与方法」として、リオチロニンナトリウム(経静脈又は経口)10~25 µgを8~12時間おき、「本薬・リオチロニンナトリウム併用法」として初回に本薬200 µg及びリオチロニンナトリウム25 µgを投与後、本薬50~100 µg/日及びリオチロニンナトリウム10 µg(8時間毎)の記載があった。治療指針の暫定案は、これらを考慮して作成された。なお、本薬の経口薬は静注薬の41.3~73.5%の吸収率とされる点は注意が必要である。

7.3.9 難病情報センター ホルモン受容機構異常に関する調査研究班(内分泌疾患分野 粘液水腫性昏睡 2014年版)

甲状腺ホルモン補充・呼吸/循環/体温管理・副腎皮質ホルモン補充・誘因除去が必須である。

甲状腺ホルモン補充法としては、欧米ではT₄の注射薬が本疾患の標準的治療法で、必要に応じてT₃製剤が併用されている。一方、本邦で市販されている甲状腺ホルモン製剤は、経口T₄(錠剤と散剤)、経口T₃(錠剤と散剤)、乾燥甲状腺末の経口薬のみで、注射剤をすぐ使用できる施設はほとんどない。現実には注射剤は自家調製(試薬より溶解・滅菌)や個人輸入をして使用するしかなく、一般には変法としての経口薬胃管投与や自家調製坐剤等の現場での工夫で治療が行われている。

7.4 公表文献（臨床研究及び症例報告）

7.4.1 レボチロキシナトリウム静脈内投与に関する症例報告（粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症）の概略

粘液水腫性昏睡に関する症例報告については、フランスでの承認申請資料に用いられた公表論文 13 報に加えて、申請者により PubMed 及び医中誌 Web を用いて検索された¹⁾公表文献のうち、粘液水腫性昏睡に対する静脈内投与の事例と考えられた文献 2 報が提出された（表 4）。また、重症甲状腺機能低下症に関する症例報告については、フランスでの承認申請資料に用いられた公表論文 6 報に加えて、申請者により PubMed 及び医中誌 Web を用いて検索された²⁾公表文献のうち、重症甲状腺機能低下症に対する静脈内投与の事例と考えられた文献 6 報が提出された（表 5）。

表 4 粘液水腫性昏睡に対する本薬の静脈内投与に関する症例報告

文献番号 ^{a)}	例数・性別	年齢	用法・用量、投与期間	結果の概要
MC-01	7 例 (男性 1 例、 女性 6 例)	平均 62.6 歳 (39～82 歳)	500 µg を単回投与（男女各 1 例）	静脈内投与後、バイタルサインの改善が認められ、経口投与にて投与が継続された。
			400 µg を単回投与（女性 4 例）	1 例は、静脈内投与後 24 時間後に意識が回復し、退院した。残り 3 例は、静脈内投与後 6～12 時間以内にバイタルサインの改善が認められ、24～36 時間で意識が回復し、退院した。退院時には、経口投与にて投与が継続されていた。
			初回 120 µg、2 回目 300 µg を投与（女性 1 例）	初回投与後 24 時間で意識回復。その後、再度昏睡となり、再度投与後 36 時間で意識回復し、退院した。退院時には、経口投与にて投与が継続されていた。
MC-02	2 例 (女性)	①60 歳 ②80 歳	①初回 1000 µg、2 回目（6 日目）及び 3 回目（12 日目）にそれぞれ 500 µg を投与 ②初回 1000 µg を投与、その後経口にて 9～15 日目まで 1 日 1 回 100 µg を連日投与	いずれの患者においても、投与後 24 時間以内で体温が 36℃、脈拍が 70 回/分に回復し、4 日目に正常な精神状態となる等の臨床症状の改善が認められた。②の患者は 15 日目に心筋梗塞で死亡した。いずれの患者も投与後 3 時間以内で血漿中 T ₄ 及び T ₃ が正常範囲の上限値に到達し、その後 5～9 日間で緩徐に低下した。各患者における血漿中 T ₄ の C _{max} は、それぞれ 180 ng/mL 及び 200 ng/mL であった。
MC-03	11 例 (男性 1 例、 女性 10 例)	平均 68.1 歳 (20～84 歳)	2 用量群に無作為割付け 初回高用量投与群： 初回 500 µg（男性 1 例、女性 5 例） 初回低用量投与群： 初回 100 µg（女性 5 例） 両群とも生命機能が回復し、血清中 T ₄ 濃度が正常化して経口投与が可能となるまで 100 µg を連日投与	11 例中 7 例が生存した。死亡例は、初回高用量（500 µg）投与群では 6 例中 1 例（75 歳女性）、初回低用量（100 µg）投与群では 5 例中 3 例（70、81、82 歳女性）であり、高用量投与群で予後良好で、死亡率が低い傾向がみられた。
MC-04	5 例 (男性 1 例、 女性 4 例)	平均 68.0 歳 (52～85 歳)	初回 200 µg、その後生命機能が回復し、経口投与が可能となるまで 100 µg を連日投与。	40%（2/5 例）が生存した。

a) MC-01 : Arch Intern Med 1964; 113: 89-96、MC-02 : Intensive Care Med 1991; 17:16-8、MC-03 : J Endocrinol 2004; 180: 347-50、MC-04 : Crit Care 2008; 12: R1.

1) 以下の条件で検索された（2018 年 7 月 9 日時点）。

PubMed : 検索式「("myxoedema" [All Fields] OR "myxedema" [MeSH Terms] OR "myxedema" [All Fields]) AND ("coma" [MeSH Terms] OR "coma" [All Fields]) AND ("laevothyroxine" [All Fields] OR "thyroxine" [MeSH Terms] OR "thyroxine" [All Fields] OR "levothyroxine" [All Fields]) AND intravenous [All Fields]」

医中誌 Web : 検索式「(粘液水腫性昏睡/AL) AND (甲状腺ホルモン/TH OR 甲状腺ホルモン/AL) OR (Thyroxine/TH OR チロキシン/AL) OR (Thyroxine/TH OR サイロキシン/AL) AND ((静脈内投与/TH OR 静脈内投与/AL) OR (静脈内注射/TH OR 静脈注射/AL) OR (静脈内注射/TH OR 静注/AL) OR (静脈内注入/TH OR 点滴/AL))」

2) 以下の条件で検索された（2018 年 7 月 9 日時点）。

PubMed : 検索式「("laevothyroxine" [All Fields] OR "thyroxine" [MeSH Terms] OR "thyroxine" [All Fields] OR "levothyroxine" [All Fields]) AND intravenous [All Fields]」

医中誌 Web : 検索式「(((甲状腺ホルモン/TH OR 甲状腺ホルモン/AL) OR (Thyroxine/TH OR チロキシン/AL) OR (Thyroxine/TH OR サイロキシン/AL)) AND ((静脈内投与/TH OR 静脈内投与/AL) OR (静脈内注射/TH OR 静脈注射/AL) OR (静脈内注射/TH OR 静注/AL) OR (静脈内注入/TH OR 点滴/AL)))」

表4 粘液水腫性昏睡に対する本薬の静脈内投与に関する症例報告(続き)

文献番号 ^{a)}	例数・性別	年齢	用法・用量、投与期間	結果の概要
MC-05	6例 (男性3例、 女性3例)	平均73.3歳 (57~86歳)	①500µgを単回投与(女性) ②88µgを単回投与(女性) ③初回80µgを投与、その後経口にて50µgを連日投与(女性) ④初回500µgを投与、翌日から経口にて50µgを連日投与(男性) ⑤初回500µgを投与、その4日後から経口にて50µgを連日投与(男性) ⑥初回500µgを投与、翌日から経口にて100µgを連日投与(男性)	6例中3例(④、⑤、⑥)は生存した。死亡例は生存例と比べて高齢であった。死亡例は、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による本薬、リオチロニンナトリウムを含む)の投与を受けており、血清中T ₃ 濃度は、生存例と比べて死亡例で高かった。
MC-06	1例 (女性)	63歳	初回300µg、2日目400µg、その後10日目まで150µgを連日投与。	心停止となり、蘇生に成功したが半昏睡状態及び低体温が続き、死亡した。
MC-07	1例 (女性)	73歳	初回600µgを投与、その後、経鼻胃管にて7日目まで125µgを連日投与。	投与直後から臨床症状の改善が認められ、4日後には低ナトリウム血症が改善し、患者の意識は徐々に改善した。5日目に完全に意識が回復し、血清中ナトリウム濃度は正常範囲内となった。経口による液体食料の摂取が開始され、1週間で退院した。
MC-08	1例 (男性)	65歳	初回500µg、その後3日目まで8時間毎に75µgを投与。	わずかな臨床的改善が認められたが、低体温が継続し、死亡した。
MC-09	1例 (女性)	90歳	初回400µg、2日目200µg、3及び4日目に100µgを投与。5日目以降、経口にて125µgを連日投与。	覚醒レベル、心不全は改善し、代謝が安定し、救命に至った。
MC-10	1例 (女性)	33歳	初回200µg及び2日目250µgを投与。その後、経口にて3及び4日目に88µgを投与。	投与開始4日目までに覚醒しバイタルは正常範囲となった。
MC-11	1例 (女性)	41歳	3000µgを単回投与	基礎代謝速度、並びに窒素、リン及びクレアチンの排泄の増加が認められた。
MC-12	1例 (男性)	8歳	150µgを16日間連日投与	臨床症状の改善が認められ、低ナトリウム血症及び体温の正常化、並びに意識の覚醒が得られた
MC-13	1例 (男性)	7歳	初回は1日10µg/kgを8時間毎3回に分けて投与し、2~8日目まで32µgを連日投与。その後、経口にて62.5µgを連日投与。	投与48時間以内に活動レベルはベースラインに回復した。
MC-14	日本人1例 (女性)	78歳	初回420µg、2、4及び6日目に200µgを投与。その後、経口にて100µgを連日投与。	甲状腺ホルモン値は正常化し、意識状態も清明となった。呼吸状態、浮腫及び脱毛も徐々に改善した。
MC-15	日本人3例 (男性1例、 女性2例)	平均87.3歳 (84~90歳)	①25µgを8日間連日投与(女性1例) ②100µgを連日投与(男女各1例)	臨床症状(甲状腺機能及び意識状態等)が改善した。①は、甲状腺機能が順調に回復し、投与開始8日目には全身状態も安定した。②のうち1例は、第4病日までに意識状態は改善、第5病日には人工呼吸器を離脱し、他の1例は、第4病日に昇圧剤を投与終了できた。

a) MC-05 : Acta Endocrinol (Copenh) 1985; 108: 65-71、MC-06 : JAMA 1981; 245: 920、MC-07 : BMJ Case Rep 2014 doi:10.1136/bcr-2013-010066、MC-08 : Am J Med 1984; 77: 751-4、MC-09 : J Am Board Fam Pract 1995; 8: 376-83、MC-10 : Endocr Pract 2012; 18: e43-8、MC-11 : Am J Med Sci 1953; 226: 405-11、MC-12 : J Natl Med Assoc 1980; 72: 705-8、MC-13 : Horm Res Paediatr 2017; 87: 350-3、MC-14 : CLINICAL CALCIUM 2001; 11: 72-6、MC-15 : 日内分泌会誌 2015; 91 Suppl: 86.

表5 重症甲状腺機能低下症に対する本薬の静脈内投与に関する症例報告

文献番号 ^{a)}	年齢・性別	投与前の状態	用法・用量、投与期間	結果の概要
SH-01	50歳女性	甲状腺全摘 経口投与で改善せず	100 µg を5日間連日投与、その後、500 µg を週2回投与。	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。
SH-02	49歳女性	甲状腺全摘 経口投与で改善せず	250 µg を週2回投与後、250 µg を週5回投与。その後、経口にて1500~2100 µg を連日投与したが、血清中 TSH 濃度の上昇が認められたため、1日288 µg を持続静注。なお、いずれも経口投与(100~1200 µg)に加えて静脈内投与された。	経口投与に加えて静脈内投与を追加することで、血清中 TSH 濃度は正常範囲に回復し、臨床症状も改善(覚醒状態の改善、体重の減少等)した。
SH-03	63歳男性	甲状腺機能低下症 経口投与で改善せず	150 µg を連日投与	血中 TSH 濃度が低下した。
SH-04	35歳女性	甲状腺機能低下症 経口投与で改善せず	200 µg を3日に1回、10回投与。	血清中 TSH 濃度は低下し、T ₄ 及びT ₃ 濃度は正常化した。
SH-05	0歳男児 (妊娠33週で出生)	先天性甲状腺機能低下症、胆汁うっ滞により経口投与後の吸収不良	10 µg/kg を連日投与	血清中遊離 T ₄ 濃度は上昇し、TSH 濃度は低下した。
SH-06	日本人 40歳女性	甲状腺右葉切除後 経口・経腸投与で改善せず	50 µg を14日間連日投与し、経口投与に変更後、再び血清中遊離 T ₄ /T ₃ 濃度が低下し、血清中 TSH 濃度の上昇が認められたため、静脈内投与を再開し、150 µg を連日投与。	甲状腺機能は徐々に改善し、正常に回復した。
SH-07	日本人 54歳女性	甲状腺全摘、 喉頭・頸部食道摘出、 食道再建手術後	100 µg を連日投与	静脈内投与開始翌日より自覚、他覚所見が改善し始め、9日目には経口投与可能となり経口投与に変更された。
	日本人 64歳女性		100 µg を連日投与し、14日目より50 µg を連日投与。	術後経過は良好で、静脈内投与開始23日目には経口投与可能となり経口投与に変更された。
	日本人 57歳女性		100 µg を連日投与、11日目より減量し、104日間以上投与された。最終的な維持用量は75 µg/日であった。	血中 T ₄ 及び T ₃ 濃度は正常範囲内となり、TSH 濃度は低下した。
SH-08	日本人 47歳女性	甲状腺全摘、食道狭窄で経口摂取不能	25 µg から開始し、1週間毎に25 µg ずつ100 µg まで増量し、連日投与。	50 µg/日の投与により血清中 T ₄ 濃度は正常域に達した。静脈内投与開始4週目には経口投与可能となり経口投与に変更された。
	日本人 53歳男性	脳下垂体腫瘍で放射線治療、昏睡状態、出血性胃潰瘍併発	12.5 µg から開始し、1週間毎に12.5 µg ずつ100 µg まで漸増し、連日投与。	75 µg/日の投与により血清中 T ₄ 濃度は正常域に達した。
	日本人 71歳女性	甲状腺全摘	12.5 µg から開始し、1週間毎に12.5 µg ずつ50 µg まで漸増し、連日投与。	50 µg/日の投与により血清中 T ₄ 濃度及びTSH は正常域に達した。
SH-09	日本人 64歳女性	甲状腺全摘	30 µg/日を30日間連日投与した後、60 µg/日を18日間連日投与。その後、経口にて75~100 µg/日を投与。急性肺炎の再発により2週間投与を中断後、静脈内投与により50 µg/日を約3カ月間、その後40 µg/日を連日投与。	30 µg/日から60 µg/日への増量により、血清中 T ₄ /T ₃ 濃度の上昇及び血清中 TSH 濃度の低下が得られ、その後の40~50 µg/日の投与時でも同様の傾向であった。
SH-10	日本人 56歳女性	甲状腺機能低下症、吸収不良症候群、経口・経腸投与で改善せず	①10 µg を約2時間かけて点滴投与から開始し、1カ月間で50 µg まで漸増し、連日投与。 ②50 µg から開始し、200 µg まで漸増し、週1回投与。 ③200 µg を2週に1回投与 なお、いずれも坐剤(800 µg)に加えて静脈内投与された。	①血中遊離 T ₄ 、遊離 T ₃ 及び TSH 濃度とも改善傾向が認められた。 ②心不全症状を含む全身状態の改善が認められた。 ③再度甲状腺機能悪化傾向が認められ、経口にて50 µg の併用投与を再開し、300 µg を2週に1回静脈内投与にて継続治療。
SH-11	日本人 74歳男性	甲状腺機能低下症、腸管イレウス、腸管投与で改善せず	100 µg を1時間かけて点滴投与から開始し、8日目に150 µg に増量、血中 TSH の低下及び遊離 T ₄ 濃度の高値を認めたことから、最終的に75 µg を連日投与。 75 µg では Bolus 投与もなされた。	血中総 T ₄ 濃度、遊離 T ₄ 濃度は上昇した。
	日本人 65歳女性	甲状腺機能低下症 経口投与で改善せず	12.5 µg を1日1回3日間点滴投与し、その後2日間 Bolus 投与した。	血中総 T ₄ 濃度、遊離 T ₄ 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が認められた。
SH-12	日本人 41歳女性	甲状腺全摘 経口投与で改善せず	週1回200 µg 投与	甲状腺ホルモン値の改善が認められた。

a) SH-01 : Thyroid 2000; 10: 93-5、SH-02 : Thyroid 2006; 16: 1047-51、SH-03 : Investig Med 2010; 58: 391、SH-04 : Indian J Endocrinol Metab 2012; 16: 466-8、SH-05 : J Clin Res Pediatr Endocrinol 2014; 6: 177-9、SH-06 : J Int Med Res 2002; 30: 463-5、SH-07 : 日内分泌会誌 1984; 60: 23-9、SH-08 : 日内分泌会誌 1993; 69: 588-93、SH-09 : Internal Medicine 1995; 34: 176-82、SH-10 : 日甲状腺会誌 2012; 3: 41-5、SH-11 : 防医大誌 2013; 38: 231-9、SH-12 : 日内分泌会誌 2015; 91 Suppl: 86.

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。現時点で、本邦において甲状腺機能低下症の治療薬として承認されている薬剤は経口製剤のみであり、経口投与が困難な患者では経鼻胃管等による投与を余儀なくされている（日甲状腺会誌 2013;4: 47-52、難病情報センター ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 内分泌疾患分野 粘液水腫性昏睡 2014 年版）。粘液水腫性昏睡は、重篤で速やかな治療が必要とされ、腸管内での浮腫や腸管運動低下等による吸収不良を考慮して、欧米では本薬の静脈内投与が標準的治療とされている。また、粘液水腫性昏睡に至っていない甲状腺機能低下症の患者においても、腸管での吸収不良により本薬の経口投与では吸収が十分に得られず、経口投与による治療が奏効しない患者や、経口投与が困難な患者、重篤であり速やかな治療が必要な患者では、本薬の静脈内投与が有用と考えられる。本剤は、関連学会からの要望に基づき、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に係る本邦での治療環境を海外と同様とするために厚生労働省より申請者に開発要請がなされた上で開発された品目であり、その必要性は高く、本剤を本邦の医療現場に提供する意義はある。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。粘液水腫性昏睡に関する成書、ガイドライン、公表文献等では、粘液水腫性昏睡の治療法について、全身管理、副腎皮質ホルモンの投与、発症誘因の除去等とともに、甲状腺ホルモンの補充が挙げられている。海外の成書及びガイドラインでは、いずれも本薬の静脈内投与が標準的治療法として記載されている。本邦の総説論文等では、欧米では静脈内投与が標準的に用いられており、本邦では静脈内投与が可能な製剤が市販されていないため、胃管投与や坐薬等で投与している旨が記載され、試薬を用いて注射剤を調製して使用する事例があることについても言及されている（難病情報センター ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 内分泌疾患分野 粘液水腫性昏睡 2014 年版、日甲状腺会誌 2013;4: 47-52）。公表文献において、粘液水腫性昏睡患者に対する本薬の静脈内投与による有効性に関する症例報告は、表 4 のとおりであった。本疾患は生命に関わる病態であることから、本薬の静脈内投与により致命的な状況にあった患者を救命に至らせることができるかが重要な指標となる。公表文献で報告された 43 例のうち、生存は 28 例（65.1%）であった。その他の有効性を示す指標は報告毎に異なるが、バイタルサインの改善や意識の回復等が報告されている。

また、通常、本薬の経口投与により甲状腺ホルモンの補充がなされた甲状腺機能低下症患者は、血中の甲状腺ホルモン濃度の生理的濃度への上昇が得られる。しかしながら、服薬が遵守されているにもかかわらず、血中甲状腺ホルモン濃度が上昇せず、甲状腺機能低下症の症状が改善しない患者も存在し、また、甲状腺摘出例等で甲状腺ホルモンの補充が必要な患者で、経口投与が困難となった患者では、本薬を静脈内投与することにより改善されることが期待される。また、粘液水腫性昏睡には至っていないが、甲状腺機能低下症に起因する胸腹水・心嚢水がみられ、早急な改善が必要な患者においても、本薬の静脈内投与は有用と考える。公表文献において、重症甲状腺機能低下症患者に対する本薬の静脈内投与による有効性に関する症例報告は、表 5 のとおりであった。公表文献で報告された 17 例は、いずれも甲状腺機能低下症又は甲状腺摘出術後で甲状腺ホルモンの補充が必要な状況にあるものの、本薬の経口投与が困難な患者又は経口投与等で改善が認められなかった患者であり、当該患者において本薬を静脈内投与することにより、 T_4 及び T_3 濃度の上昇、血中 TSH の低下や臨床症状の改善が認められたことが報告されている。

以上より、国内外の成書、ガイドライン、公表文献から、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対する本薬の静脈内投与による有効性が確認できること、さらに、本剤の静脈内投与時の薬物動態において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がないことが確認されたことから（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は甲状腺ホルモン製剤であり、投与後は内因性 T₄ と同じ薬理作用を示すと考えられ、レボチロキシナトリウム製剤は、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いる。粘液水腫性昏睡について、海外の成書、ガイドライン等において本薬の静脈内投与による治療が標準的治療として推奨されている。また、本剤の薬物動態について、国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）の結果から、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（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）。さらに、国内外の公表文献において、重症甲状腺機能低下症患者も含めて、本薬の静脈内投与により、患者の状態が改善した症例が報告されている。以上を踏まえると、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対して本剤の有効性は期待できる。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）では、有害事象は認められなかった。

本薬に関する公表文献のうち、安全性に関する記載がある 11 報³⁾において、75 件の有害事象及び 16 件の死亡が報告された。75 件の有害事象のうち 3 件は皮下投与時の投与部位反応であった。皮下投与時の投与部位反応 3 件を除く 72 件のうち、発現件数が多い SOC⁴⁾は、感染症および寄生虫症 26 件、心臓障害 8 件、神経系障害 7 件、血管障害 6 件、一般・全身障害および投与部位の状態 5 件であった。感染症および寄生虫症のうち、2 件以上に認められた事象（PT）は、肺炎 12 件、尿路感染 5 件、敗血症 3 件であり、敗血症性ショックの 1 件を除き、重篤かつ本薬との関連が否定できない事象ではなかった。心臓障害 8 件（狭心症 2 件、心筋梗塞 2 件、心静止、心停止、徐脈、心不全、各 1 件）、神経系障害 7 件（脳出血、意識レベルの低下、舞踏病、脳血管発作、鎮静、構語障害、失語症、各 1 件）、血管障害 6 件（循環虚脱 4 件、低血圧 2 件）、一般・全身障害および投与部位の状態 5 件（低体温、治療効果減弱、発熱、胸痛、注射部位疼痛、各 1 件）のうち、重篤かつ本薬との関連が否定できないと判断された事象は、心臓障害 4 件（心筋梗塞 2 件、心停止、徐脈、各 1 件）、神経系障害 4 件（脳出血、舞踏病、構語障害、失語症、各 1 件）、血管障害 6 件（循環虚脱 4 件、低血圧 2 件）、一般・全身障害および投与部位の状態 3 件（発熱、胸痛、注射部位疼痛、各 1 件）であった。16 例の死亡の概要は表 6 のとおりであり、多くの症例で心疾患等の複数の合併症を有しており、多くが高齢であった。

3) 粘液水腫性昏睡に関する公表文献 5.4-13 : Arch Intern Med 1964; 113: 89-96、5.4-7 : Intensive Care Med 1991; 17:16-8、5.4-14 : J Endocrinol 2004; 180: 347-50、5.4-15 : Crit Care 2008; 12: R1、5.4-16 : Acta Endocrinol (Copenh) 1985; 108: 65-71、5.4-17 : JAMA 1981; 245: 920、5.4-19 : Am J Med 1984; 77: 751-4、5.4-21、重症甲状腺機能低下症に関する公表文献 5.4-73 : Thyroid 2000; 10: 93-5、5.4-78 : J Int Med Res 2002; 30: 463-5、5.4-81 : Internal Medicine 1995; 34: 176-82.

4) MedDRA/J Version 20.1

表6 公表文献で報告された死亡例の概要

文献番号 ^{a)}	年齢・性別	用法・用量	曝露期間	事象名	死亡日
MC-01	67歳男性	500 µg	1日	遠隔転移を伴う新生物	4カ月後
	59歳女性	500 µg	1日	不明	4週間後
MC-02	80歳女性	1日目に1000 µg (9日目より100 µgを経口投与)	1日	心筋梗塞	15日
MC-03	75歳女性	1日目に500 µg、以後100 µg/日	4～15日 ^{e)}	敗血症性ショック	不明
	70歳女性	100 µg/日	4～15日 ^{e)}	循環虚脱	不明
	81歳女性	100 µg/日	4～15日 ^{e)}	循環虚脱	不明
	82歳女性	100 µg/日	4～15日 ^{e)}	循環虚脱	不明
MC-04	52歳女性	1日目に200 µg、以後100 µg/日	不明	不明	不明
	60歳女性	1日目に200 µg、以後100 µg/日	不明	原因不明	不明
	85歳男性	1日目に200 µg、以後100 µg/日	不明	原因不明	不明
MC-05	86歳女性	2日目 ^{b)} に500 µg	1日	循環虚脱	4日目
	83歳女性	4日目 ^{c)} に80 µg (5日目及び7日目以後に50 µg/日を経口投与)	1日	心筋梗塞	15日目
	77歳女性	4日目 ^{d)} に88 µg	1日	脳出血	5日
MC-08	65歳男性	初回500 µg、以後8時間毎に75 µg	3日	不明	6日
MC-06	68歳女性	1日目に300 µg、2日目に400 µg、3～10日目に150 µg/日 (静脈内投与前に25 µgの経口投与)	10日	心停止	10日
SH-09	65歳女性	30～60 µg/日 (その後、75～100 µg/日の経口投与) 以後、40～50 µg/日	約1.5カ月 以後、約3カ月	呼吸不全	不明

a) 表4及び表5の注釈参照

b) 1日目及び3日目はリオチロンナトリウムを経口投与

c) 1～10日目までリオチロンナトリウムを静脈内投与

d) 1～3日目までリオチロンナトリウムを静脈内投与

e) 治療開始から死亡までの期間

海外の定期的安全性最新報告(2016年2月1日～2019年1月31日)⁵⁾において、経口製剤を含むレボチロキシン製剤の市販後の自発報告により累積された副作用は212例で、そのうち34例が重篤な副作用であったが、海外の製造販売元であるSERB Laboratoires社が定期的安全性最新報告の作成を始めた2007年4月以降から本剤の安全性プロファイルに特段の変化はなく、本剤の安全性に関する新たな懸念は示唆されていない。

機構は、以下のように考える。本剤の安全性に関する症例報告は限られているものの、公表文献等において、既承認の本薬経口製剤と比べて新たな安全性の懸念は特段認められていない。一方で、本剤は静脈内投与されることから、既承認の本薬経口製剤と比較して血中濃度の上昇が速くなることで効果が速やかに現れることが予測され、狭心症等の心血管障害の病態の悪化、副腎クリーゼの誘発等がより懸念される。したがって、当該事象等に関する適切な注意喚起は必要と考えるが、これらの注意喚起が適切になされることを前提とすれば、安全性は許容可能と考える。なお、現時点で日本人患者における本薬の静脈内投与に関する情報は限られていることから、製造販売後には、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症の患者に対して本剤を投与した際の安全性情報等を収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。本剤は、フランスにおいて、粘液水腫性昏睡、嚥下障害を伴う甲状腺機能低下症等を効能・効果として承認されている。本剤の申請効能・効果は「粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症」であるが、申請者は本剤の適応対象となる重症甲状腺機能低下症の患者は、次の①～④のいずれかに該当する患者と説明しており、フランスでの本剤の効能・効果において投与対象とされ

5) 当該報告期間における総曝露量は、本薬の経口液剤で63,459人・年、本剤で935人・年であった。当該定期的安全性最新報告では、投与経路に関わらず、本薬の安全性情報として集積された。

ている患者と大きな違いはない（①本薬の経口製剤による治療が奏効しない患者、②経口投与が困難な患者、③甲状腺機能低下症に起因する腸管浮腫により経口投与での吸収不良が予想される患者、④甲状腺機能低下症に起因する胸腹水・心嚢水がみられ、早急な改善が必要な患者）。

本剤の薬物動態について、国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）の結果から、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がないことを確認しており（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）、また、国内外の成書、ガイドライン及び公表文献を踏まえると、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対する本剤の有効性は期待できる（「7.R.2 有効性について」の項を参照）。本剤の静脈内投与が適応となる患者は生命に重大な影響がある致死的な状態であり、本邦において静脈内投与が可能な甲状腺ホルモン製剤は未承認であることも考慮すると、本剤の効能・効果として「粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症」と設定することは許容可能である。ただし、本剤は静脈内投与であることから既承認の本薬経口製剤と比較して急速に血中濃度が上昇することに留意が必要であり、投与に際しては既承認の本薬経口製剤と比べて注意が必要と考えられるため、適切な投与対象が選択されるよう、効能・効果とする重症甲状腺機能低下症の「重症」の定義について、効能・効果に関連する使用上の注意の項において具体的に記載することが適切である。

7.R.5 用法・用量について

機構は、本剤の薬物動態について、患者を対象とした試験成績は得られていないものの、国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）の結果から、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を踏まえると（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）、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き本剤の用法・用量を検討することに大きな問題はないと考える。

申請者は、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症における用法・用量について、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き、それぞれ以下のように説明している。

7.R.5.1 粘液水腫性昏睡における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。フランスにおける粘液水腫性昏睡に対する用法・用量の設定根拠について、本薬の静脈内投与に関する症例報告（表 4）のうち、初回用量として 120～500 µg を静脈内投与し、すべての患者に有効性が認められたとする報告（表 4 MC-01）、初回用量として 1000 µg を静脈内投与して有効性が認められたとする報告（表 4 MC-02）、初回用量として本薬 500 µg を静脈内投与した患者の方が、初回用量として 100 µg を静脈内投与した患者と比較して予後が良好で死亡率が低い傾向であったとする報告（表 4 MC-03）を踏まえ、成人では、初回用量として 500 µg を生理食塩液 250 mL 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、その後の維持用量は、平均 1 日用量 100 µg で開始するべきとされている。また、本剤とは製剤が異なるが、本薬の静脈内投与製剤が承認されている米国及びカナダの用法・用量においても、初回用量は 300～500 µg とされ、その後の維持用量は、米国では 50～100 µg/日、カナダでは 75～100 µg/日とされている。

粘液水腫性昏睡に対する標準的治療に関する海外の成書、ガイドライン及び総説論文における本薬の静脈内投与時の用量に関する記載は、表 7 のとおりであった。初回用量は概ね 100～500 µg の範囲であり、海外での承認用量（300～500 µg）よりも低い記載もあったことから、専門家の間では、患者の状態

によっては初回用量が 300 µg よりも低い場合でも有効性が期待できると考えられていることが示唆される。維持用量については、概ね 50~100 µg が推奨されている。また、高齢患者や心血管系疾患を合併する患者では、より低用量からの投与が推奨されている。

表 7 粘液水腫性昏睡に対する標準的治療に関する海外の成書、ガイドライン及び総説論文における本薬の静脈内投与時の用量

資料名	初回用量	維持用量
成書		
ウィリアムス内分泌学 第13版 ^{a)}	500~800 µg	100 µg/日
ハリソン内科学書 第20版	200~400 µg	1.2 µg/kg/日
アーウィン&リップ集中治療学 第7版 ^{a)}	200~500 µg	50~200 µg/日
ワーナー&イングバー甲状腺学 ^{a)}	除脂肪体重 1 kg あたり 4 µg/kg 又は約 200~250 µg (T ₃ 10 µg を併用) ^{b)}	初回投与 24 時間後に 100 µg、その後 50 µg/日 (T ₃ 10 µg を 8~12 時間毎に併用投与) ^{b)}
ガイドライン		
米国甲状腺学会ガイドライン	200~400 µg	1.6 µg/kg (ただし、75%まで減量 (1.2 µg/kg) して投与することも可能)
ラテンアメリカ甲状腺学会ガイドライン	300~500 µg	50~100 µg/日
総説論文		
Crit Care Med 1992; 20: 276-91.	200~300 µg	50~100 µg/日
Clin Geriatr Med 1995; 11: 251-8. ^{a)}	300~400 µg (生理的用量に近い用量) 100~500 µg (許容範囲)	記載なし
Am Fam Physician 2000; 62: 2485-90.	100~500 µg	75~100 µg/日
Rev Endocr Metab Disord 2003; 4: 137-41.	300~500 µg	50~100 µg/日
J Intensive Care Med 2007; 22: 224-31. ^{a)}	200~300 µg	100 µg/日
AACN Adv Crit Care 201; 24: 325-32.	200~500 µg	50 µg/日
Tenn Med 2014; 107: 39-41.	100~500 µg	1.6 µg/kg/日
Emerg Med Clin North Am 2014; 32: 303-17. ^{a)}	100~500 µg	50~100 µg/日

a) T₄の用量として記載。

b) T₄ 400~500 µg を初回負荷用量として静脈内投与し、その後 100~200 µg/日を投与 (T₄ 単独投与による治療効果が十分でない場合に、T₄ 投与 24~48 時間後に T₃ を投与) する場合もある。

本邦での本薬の静脈内投与に関する症例報告では、粘液水腫性昏睡の患者に静脈内投与を行った事例として、初回用量として 420 µg、又は 25 µg 若しくは 100 µg を静脈内投与し、有効性が認められたとする報告がある (表 4 MC-14、MC-15)。なお、静脈内投与以外 (投与経路が特定できないものを含む) の投与経路で粘液水腫性昏睡と診断された患者に本薬を投与した本邦での症例報告は、29 報 (報告症例: 31 例)⁶⁾ 報告されており、初回用量は 12.5~500 µg の範囲であったが、200 µg 以下の用量が用いられている事例が多く、低用量から漸増している事例もあった。維持用量については、事例の多くは 100 µg 前後を用いていた。31 例のうち死亡は 3 例報告されているが、本薬の用量と転帰との間に明確な関連は認められなかった。

2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までの DPC (Diagnosis procedure combination) データを用いた解析では、粘液水腫性昏睡患者として抽出された 149 例 (男性 51 例、女性 98 例) のうち、これらの患者に投与された甲状腺ホルモン製剤の種類は、本薬の経口投与単独が 120 例、本薬とリオチロニンナトリウムの併用経口投与が 11 例、その他が 18 例であった。本薬が投与された 131 例の 1 日あたりの最大用量は、100 µg 未満が 36 例 (27.5%)、100~199 µg が 55 例 (42.0%)、200 µg 以上が 40 例 (30.5%) であった。最大用量別の患者の死亡率は、100 µg 未満が 33.3% (12/36 例)、100~199 µg が 23.6% (13/55 例)、200 µg 以上が 32.5% (13/40 例) であった。当該調査からは本邦における経口投与での 1 日あたりの最大用量は 200 µg 未満の割合が高く、最大用量と致死的な転帰に関する関連は認められなかった (J Epidemiol 2017; 27: 117-122)。

⁶⁾ 以下の条件で検索された (2018 年 7 月 20 日時点)。

医中誌 Web : 検索式「(粘液水腫性昏睡/AL) OR (粘液水腫/TH OR 粘液水腫/AL)) AND (PT=症例報告, 事例)」

日本甲状腺学会が作成した粘液水腫性昏睡治療指針（案）では、同学会調査⁷⁾において、本邦の粘液水腫性昏睡で本薬が投与された症例の多くは25～200 µgの範囲で、主に経口又は経鼻胃管投与で対応されており、初回用量は海外の承認用量と比べて低い用量が用いられていた。近年では、米国甲状腺学会でも比較的低用量の初回用量（静脈内投与で200～400 µg）が推奨されている。成書等の記載も踏まえ、日本甲状腺学会の粘液水腫性昏睡治療指針（案）では、本邦では静脈注射用の製剤がないので（経鼻）胃管で投与するか、座薬（注腸）等の方法で初回用量として50～200 µg/日を投与し、意識障害が改善するまで継続、又は翌日から50～100 µg/日を投与する旨が記載されている。また、初回用量の記載においては、「大量投与がよいのか、あるいは少量投与がよいのかの結論はでていない」との注釈が付されている。

以上より、本剤のフランスでの用法・用量は、成人では初回用量として500 µgが推奨され、維持用量は平均100 µg/日とされているが、海外でも100～200 µgの初回用量で救命に至った事例が報告されており、初回用量として500 µgより低用量（100～200 µg等）を推奨用量に含める成書、ガイドライン及び総説論文が複数ある。また、本邦で静脈内投与を行った症例報告は限られているが、日本甲状腺学会による調査等で収集された症例情報からは、海外の承認用量よりも低い用量が用いられている実態があると考えられ、日本甲状腺学会の粘液水腫性昏睡治療指針（案）での記載も踏まえると、本邦における初回用量は50～200 µgを緩徐に静脈内投与とし、個々の患者の状態に応じて適宜増減とすることが妥当と判断した。なお、標準的治療に関する国内外の成書、ガイドライン等でも、初回用量として推奨する用量は100～500 µgの範囲のものが多く、500 µgを超える用量を投与した場合には、致死的な転帰に至る等、安全性上の問題が生じる可能性が高まるおそれがあると考えられる。500 µg/日を投与した患者において、経口投与と比較して静脈内投与で致死的な転帰に至った患者が多い（経口投与：20.0%（1/5例）、静脈内投与：36.4%（4/11例））との報告もあり、この違いは経口投与時の吸収率によるものと考察されている（Thyroid 1999; 9: 1167-74）。本邦の本薬の静脈内投与に関する症例報告、日本甲状腺学会の調査結果⁷⁾等を踏まえると、本邦においても一部の患者では初回用量として400 µgを超える用量が必要な患者が存在する可能性はあるが、ほとんどの患者では初回用量として400 µgまでの用量範囲で有効性が得られるものと考えられる。

また、本邦における2日目以降の用量については、国内外の症例報告、成書、ガイドライン及び総説論文での記載を踏まえ、50～100 µgを1日1回緩徐に静脈内投与とし、個々の患者の状態に応じて適宜増減することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。粘液水腫性昏睡の用法・用量について、申請者は、粘液水腫性昏睡の標準的治療に関する成書、ガイドライン及び総説論文に基づき、初回用量は、フランスでの本剤の用量より低用量の50～200 µgとするが、ほとんどの患者では初回用量として400 µgまでの用量範囲で有効性が得られるものと考えられる旨を説明している。また、本剤とは製剤が異なるが、本薬の静脈内投与製剤が承認されている米国及びカナダの用法・用量では、初回用量は300～500 µgとされている。本剤

⁷⁾ 日本甲状腺学会による粘液水腫性昏睡症例に関する調査 第4報（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書 平成24年5月 p24-5）
学会員を対象として国内の粘液水腫性昏睡の症例に関する調査を行い、2011年までに24例（男性10例、女性14例）の粘液水腫性昏睡症例が集積された。24例の平均年齢は68.9歳であり、転帰は生存例が20例（83.3%）、死亡例が4例（16.7%）であった。初回投与に用いられた甲状腺ホルモンの種類は、本薬単独が19例、本薬とリオチロニンナトリウムの併用が4例、リオチロニンナトリウム単独が1例で、投与経路は、経口又は経鼻胃管投与が18例、坐薬又は注腸投与が4例、静脈内投与が1例、不明が1例であった。本薬を投与した23例における初回用量は12.5～500 µg/日の範囲であり、その中央値〔第1四分位、第3四分位〕は50〔25, 138〕µg、生存20例では100〔25, 175〕µgであった。

の用量は患者の状態に応じて必要量が異なることが考えられ、海外の成書、ガイドライン、国内外の公表文献等を踏まえると、昏睡の程度が高い患者等ではより高用量の投与が必要となることが想定される。一方、高齢患者の場合は本薬の投与により基礎代謝の亢進による心負荷によって狭心症等を来すおそれがあり、心血管系疾患を合併する患者も含めて、本剤を投与する際はより低用量から慎重に投与を開始する必要があると考えられる。以上を踏まえると、粘液水腫性昏睡における初回用量は患者の状態に応じて個別に決定する必要があり、投与1日目は通常50~400 µgを緩徐に静脈内投与とした上で、患者の年齢、合併症、症状等の患者の状態に応じて適宜増減することが適切と考える。ただし、海外の成書、総説論文、添付文書等の記載を踏まえると、500 µgを超えるような高用量での投与は心血管系事象のリスクが高まるおそれもあることから、通常用量を超える投与が必要な場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨等を注意喚起する必要がある。また、投与2日目以降については、国内外の症例報告、成書、ガイドライン及び総説論文での記載を踏まえ、通常50~100 µgを1日1回緩徐に静脈内投与とし、患者の状態に応じて適宜増減することに、大きな問題はない。

7.R.5.2 重症甲状腺機能低下症における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。フランスにおける粘液水腫性昏睡以外の適応症に対する用法・用量は、成人では1日1回平均100 µg~150 µgとされ、用量は慎重に漸増して維持用量とする必要があり、25 µg/日から投与を開始し、1週間毎に25 µgずつ増量することとされている。25 µg/日から投与を開始し漸増することについて、本邦の既承認の本薬経口製剤においても、甲状腺ホルモン製剤を投与することで急激な代謝の亢進が臓器に過大な負担がかかることによって副作用の発現が懸念されるため、用法・用量は「一般に、投与開始量には25~100 µg、維持量には100~400 µgを投与することが多い」とされ、低用量からの漸増を推奨している。また、米国甲状腺学会ガイドラインでは「冠動脈疾患が確認されている患者では、レボチロキシナトリウムの投与を低用量（12.5~25 µg/日）から開始し、徐々に増加させる必要がある」、ラテンアメリカ甲状腺学会のガイドラインでは「高齢の患者（60歳超）及び虚血性心疾患又は心疾患を有する高齢者、特に無症候性甲状腺機能低下症では、レボチロキシ療法を低用量（12.5~25 µg/日）から開始することを提案する」との記述があり、これらの患者に対しては一般的な推奨用量と比べて低い用量範囲が用いられると想定される。これらを踏まえると、重症甲状腺機能低下症に対する本剤の静脈内投与においても、低用量から投与を開始し、血中甲状腺ホルモン濃度の変動や患者の状態等を観察しながら、患者毎に適切と考えられる用量まで漸増し、当該用量を維持して投与する方法が望ましいと考える。したがって、重症甲状腺機能低下症に対する初回用量は25 µgとし、血中甲状腺ホルモン濃度の変動や患者の状態等を観察しながら用量調整することが妥当と判断した。ただし、既に既承認の本薬経口製剤による経口投与を受け、症状の安定が維持されている患者が、手術等のために経口摂取が困難となり本剤を用いる場合等では、経口投与で用いていた用量を参考に、本剤への切替え時の用量を決定することが適切と考えられるため、その旨を添付文書において注意喚起する予定である。

フランスにおける維持用量の設定根拠について、フランスの承認申請資料では、本申請で引用した症例報告6報（表5 SH-01~06）に加え、筋肉内投与又は皮下投与のみで用いられた3報が引用されており、当該公表文献では、500 µgを週1回筋肉内投与（Acta Med Port 2004; 17: 487-91）、500 µgで筋肉内投与を開始し、1000 µgまで増量して週1回筋肉内投与（Am J Med Sci 2009; 337: 150-2）、500 µgを週1回皮下投与で開始し、500 µgを4日に1回皮下投与（Am J Case Rep 2013; 14: 48-51）が報告されていた。

これらの報告では、用量としては比較的高い用量を週1回投与する等、間歇投与がなされている報告もあるが、1日あたりの用量は概ね50~150 µgの範囲であった。また、健康な成人の甲状腺は1日あたり約90~100 µgの甲状腺ホルモンを産生するとされ、公表文献では「甲状腺全摘出術後の甲状腺ホルモンの補充量は1.6 µg/kg、合計では100~200 µg/日がかなり標準的である」(Thyroid 2003; 13: 1127-32)、「我々の成人甲状腺機能低下症患者(65歳未満)へのレボチロキシン療法のアプローチは、十分な補充用量である約1.6 µg/kgで開始するものであり、その用量はほとんどの女性で75~100 µg/日、男性では100~150 µg/日である」(Ann Intern Med 1993; 119: 492-502)等の記述、原発性甲状腺機能低下症患者10例を対象に、レボチロキシンナトリウム100 µg/日を8日間静脈内投与した結果、血清中T₄濃度は持続的に上昇し、血清中TSH濃度は低下することが示された報告(Am J Med 1982; 73:467-74)、WHOの医薬品統計法共同研究センター(Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)が定める本薬のDefined daily dosage (DDD)は150 µg/日(https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H03AA01 (2019年9月))であること等も考慮して、維持用量として1日1回平均100~150 µgと設定された。

一方、甲状腺機能低下症又は甲状腺摘出術後で甲状腺ホルモンの補充が必要な状況にありながら、本薬の経口投与が不能である患者又は経口投与及び経腸投与で改善がみられなかった患者における、本薬の静脈内投与に関する症例報告のうち、本申請で追加した本邦での症例報告6報(表5 SH-07~12)について、これらの報告での維持用量は、連日投与では50~100 µgの範囲が多く、間歇投与では200 µgを週1回等、フランスでの承認申請資料に用いられた症例報告6報(表5 SH-01~06)と比べてやや低い用量が用いられていた症例が多かった。これらの報告ではいずれも有効性が示唆されており、安全性についても大きな問題は報告されていないことから、個々の患者の状態に応じて本剤の用量を調整する必要があると考える。また、1日毎の維持量を補うという目的は粘液水腫性昏睡患者に投与する場合と同じであること等も勘案し、重症甲状腺機能低下症に対する維持用量は50~100 µgとし、1日1回緩徐に静脈内投与するが、個々の患者の状態に応じて適宜増減することが妥当と判断した。なお、既承認の本薬経口製剤の用法・用量では、「維持量は100~400 µgを投与することが多い」とされているが、静脈内投与では血中濃度が急速に上昇すると考えられ、本薬の経口投与時の吸収率は静脈内投与時の41.3~73.5%等とする報告(J Clin Endocrinol Metab 1968; 28: 749-56)があること等も踏まえると、静脈内投与製剤である本剤の用法を既承認の本薬経口製剤よりも低い用量を設定することは妥当と考える。

機構は、重症甲状腺機能低下症における初回用量から維持用量までの漸増方法について、フランスにおける用法・用量では、1週間間隔で1日用量を25 µgずつ増量する旨が記載されていることから、本邦においても漸増する際の投与間隔及び漸増幅を具体的に記載する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。重症甲状腺機能低下症における本薬の静脈内投与に関する症例報告(表5)では、治療開始時の投与量を維持する期間は5~30日と、症例毎に差異があった。治療初期の用量から変更後の用量への増量幅は、本邦での症例報告の多くは12.5~50 µgの範囲であったが、海外の症例報告では間歇投与の症例も認められた。T₄は半減期が長く、また、T₃に変換された後に作用を発現するため、経口投与では投与7日後頃に過量投与による症状が現れることがあるとされていることから、本剤においても少なくとも1週間程度は初回用量を維持して観察すべきと考える。一方で、国内外の症例報告等を踏まえると、すべての患者に対して一律に漸増する際の投与間隔及び漸増幅を規定することは困難と考える。

機構は、以下のように考える。重症甲状腺機能低下症における用法・用量について、フランスでの本剤の用法・用量及び既承認の本薬経口製剤の用法・用量に基づき、初回用量は通常 25 µg を 1 日 1 回緩徐に静脈内投与とし、血中甲状腺ホルモン濃度の変動や患者の症状等を観察しながら個々の患者の状態に応じて至適用量まで漸増することに大きな問題はない。ただし、海外ガイドライン等の記載も踏まえると、高齢患者や心血管系疾患を合併する患者ではより低用量から投与することが推奨される旨を添付文書において注意喚起する必要がある。また、維持用量について、フランスにおける本剤の用法・用量では 1 日 1 回平均 100~150 µg と設定されている一方、本邦では国内での症例報告等も踏まえて 50~100 µg と設定することの適切性については、重症甲状腺機能低下症に関する公表文献等による報告が限られていることから評価には限界がある。国内外の症例報告、既承認の本薬経口製剤の用法・用量及び本薬の経口投与時の吸収率に関する報告 (J Clin Endocrinol Metab 1968; 28: 749-56) 等を踏まえると、患者の状態によっては 100 µg を超えて投与されることも想定され则认为。したがって、維持用量の上限はフランスでの用法・用量と同様となるよう、通常 50~150 µg を 1 日 1 回緩徐に静脈内投与とした上で、患者の状態に応じて適宜増減することが適切である。また、漸増する際の投与間隔及び漸増幅を一律に規定するのは困難であると申請者は説明しているが、過量投与による副作用の発現を防ぐ観点から、漸増する際の投与間隔の目安とともに、患者の状態を観察しながら徐々に増量する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、目標症例数を 100 例、登録期間を 3 年とし、粘液水腫性昏睡若しくは重症甲状腺機能低下症に伴う症状が改善するまでの期間、又は経口製剤に切り替えるまでの期間 (いずれの場合も最大 3 カ月間) を観察期間として、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施する予定である旨を説明している。

機構は、現時点で日本人患者に対する本剤の使用経験はなく、本薬の静脈内投与に関する情報も限られていること等を踏まえると、製造販売後においても本剤投与時の安全性及び有効性について一般使用成績調査により情報収集することは適切と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.3.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は静脈内投与が可能な甲状腺ホルモン製剤であり、粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 8 日

申請品目

[販 売 名] チラーヂン S 静注液 200 µg
[一 般 名] レボチロキシナトリウム水和物
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。現時点で、本邦において甲状腺機能低下症の治療薬として承認されている薬剤は経口製剤のみであり、経口投与が困難な患者では経鼻胃管等による投与を余儀なくされている（日甲状腺会誌 2013;4: 47-52、難病情報センター ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 内分泌疾患分野 粘液水腫性昏睡 2014 年版）。粘液水腫性昏睡は、重篤で速やかな治療が必要とされ、腸管内での浮腫や腸管運動低下等による吸収不良を考慮して、欧米では本薬の静脈内投与が標準的治療とされている。また、粘液水腫性昏睡に至っていない甲状腺機能低下症の患者においても、腸管での吸収不良により本薬の経口投与では吸収が十分に得られず、経口投与による治療が奏効しない患者や、経口投与が困難な患者、重篤であり速やかな治療が必要な患者では、本薬の静脈内投与が有用と考えられる。本剤は、関連学会からの要望に基づき、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に係る本邦での治療環境を海外と同様とするために厚生労働省より申請者に開発要請がなされた上で開発された品目であり、その必要性は高く、本剤を本邦の医療現場に提供する意義はある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。本剤は甲状腺ホルモン製剤であり、投与後は内因性 T₄ と同じ薬理作用を示すと考えられ、レボチロキシナトリウム製剤は、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いる。粘液水腫性昏睡について、海外の成書、ガイドライン等において本薬の静脈内投与による治療が標準的治療として推奨されている。また、本剤の薬物動態について、国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）の結果から、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（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）。さらに、

国内外の公表文献において、重症甲状腺機能低下症患者も含めて、本薬の静脈内投与により、患者の状態が改善した症例が報告されている。以上を踏まえると、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対して本剤の有効性は期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。本剤の安全性に関する症例報告は限られているものの、公表文献等において、既承認の本薬経口製剤と比べて新たな安全性の懸念は特段認められていない。一方で、本剤は静脈内投与されることから、既承認の本薬経口製剤と比較して血中濃度の上昇が速くなることで効果が速やかに現れることが予測され、狭心症等の心血管障害の病態の悪化、副腎クリーゼの誘発等がより懸念される。したがって、当該事象等に関する適切な注意喚起は必要と考えるが、これらの注意喚起が適切になされることを前提とすれば、安全性は許容可能と考える。なお、現時点で日本人患者における本薬の静脈内投与に関する情報は限られていることから、製造販売後には、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症の患者に対して本剤を投与した際の安全性情報等を収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本剤は、フランスにおいて、粘液水腫性昏睡、嚥下障害を伴う甲状腺機能低下症等を効能・効果として承認されている。本剤の申請効能・効果は「粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症」であるが、申請者は本剤の適応対象となる重症甲状腺機能低下症の患者は、次の①～④のいずれかに該当する患者と説明しており、フランスでの本剤の効能・効果において投与対象とされている患者と大きな違いはない（①本薬の経口製剤による治療が奏効しない患者、②経口投与が困難な患者、③甲状腺機能低下症に起因する腸管浮腫により経口投与での吸収不良が予想される患者、④甲状腺機能低下症に起因する胸腹水・心嚢水がみられ、早急な改善が必要な患者）。

本剤の薬物動態について、国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験）の結果から、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がないことを確認しており（「6.R.1 国内外における薬物動態の比較について」の項を参照）、また、国内外の成書、ガイドライン及び公表文献を踏まえると、粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症に対する本剤の有効性は期待できる（「7.R.2 有効性について」の項を参照）。本剤の静脈内投与が適応となる患者は生命に重大な影響がある致死的な状態であり、本邦において静脈内投与が可能な甲状腺ホルモン製剤は未承認であることも考慮すると、本剤の効能・効果として「粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症」と設定することは許容可能である。ただし、本剤は静脈内投与であることから既承認の本薬経口製剤と比較して急速に血中濃度が上昇することに留意が必要であり、投与に際しては既承認の本薬経口製剤と比べて注意が必要と考えられるため、適切な投与対象が選択されるよう、効能・効果とする重症甲状腺機能低下症の「重症」の定義について、効能・効果に関連する使用上の注意の項において具体的に記載することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は概ね支持されたが、効能・効果として重症甲状腺機能低下症と表記することについては、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 甲状腺機能低下症のうち、本剤の投与が必要となる患者としては、術後の長期にわたって経口又は経鼻胃管で甲状腺ホルモン製剤の投与が困難又は不適切な患者が多いと想定される。この場合、甲状腺機能低下症の程度は必ずしも「重症」とは限らない。
- ・ 重症甲状腺機能低下症として効能・効果に記載すると、甲状腺の機能障害の程度が「重症」な患者を意図していると受け取られる可能性がある。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のように変更し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように記載することが適切と判断した。

機構は、申請者に効能・効果等の記載の変更を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・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）

[効能・効果に関連する使用上の注意]

＜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。

- (1) 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
- (2) 胸腹水・心嚢水等がみられ、早急な改善が必要な患者

1.5 用法・用量について

1.5.1 粘液水腫性昏睡における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。粘液水腫性昏睡の用法・用量について、申請者は、粘液水腫性昏睡の標準的治療に関する成書、ガイドライン及び総説論文に基づき、初回用量は、フランスでの本剤の用量より低用量の 50～200 µg とするが、ほとんどの患者では初回用量として 400 µg までの用量範囲で有効性が得られるものと考えられる旨を説明している。また、本剤とは製剤が異なるが、本薬の静脈内投与製剤が承認されている米国及びカナダの用法・用量は、初回用量は 300～500 µg とされている。本剤の用量は患者の状態に応じて必要量が異なることが考えられ、海外の成書、ガイドライン、国内外の公表文献等を踏まえると、昏睡の程度が高い患者等ではより高用量の投与が必要となることが想定される。一方、高齢患者の場合は本薬の投与により基礎代謝の亢進による心負荷によって狭心症等を来すおそれがあり、心血管系疾患を合併する患者も含めて、本剤を投与する際はより低用量から慎重に投与を開始する必要があると考えられる。以上を踏まえると、粘液水腫性昏睡における初回用量は患者の状態に応じて個別に決定する必要があり、投与 1 日目は通常 50～400 µg を緩徐に静脈内投与とした上で、患者の年齢、合併症、症状等の患者の状態に応じて適宜増減することが適切と考える。ただし、海外の成書、総説論文、添付文書等の記載を踏まえると、500 µg を超えるような高用量での投与は心血管系事象の

スクが高まるおそれもあることから、通常用量を超える投与が必要な場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨等を注意喚起する必要がある。また、投与 2 日目以降については、国内外の症例報告、成書、ガイドライン及び総説論文での記載を踏まえ、通常 50～100 µg を 1 日 1 回緩徐に静脈内投与とし、患者の状態に応じて適宜増減することに、大きな問題はない。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5.2 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）における用法・用量について

機構は、以下のように考えた。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甲状腺機能低下症における用法・用量について、フランスでの本剤の用法・用量及び既承認の本薬経口製剤の用法・用量に基づき、初回用量は通常 25 µg を 1 日 1 回緩徐に静脈内投与とし、血中甲状腺ホルモン濃度の変動や患者の症状等を観察しながら個々の患者の状態に応じて至適用量まで漸増することに大きな問題はない。ただし、海外ガイドラインの記載等も踏まえると、高齢患者や心血管系疾患を合併する患者ではより低用量から投与することが推奨される旨を添付文書において注意喚起する必要がある。また、維持用量について、フランスにおける本剤の用法・用量では 1 日 1 回平均 100～150 µg と設定されている。一方、本邦では国内での症例報告等も踏まえて 50～100 µg と設定することの適切性については、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甲状腺機能低下症に関する公表文献等による症例報告が限られていることから評価には限界がある。国内外の症例報告、既承認の本薬経口製剤の用法・用量及び本薬の経口投与時の吸収率に関する報告（J Clin Endocrinol Metab 1968; 28: 749-56）等を踏まえると、患者の状態によっては 100 µg を超えて投与されることも想定されると考える。したがって、維持用量の上限はフランスでの用法・用量と同様となるよう、通常 50～150 µg を 1 日 1 回緩徐に静脈内投与とした上で、患者の状態に応じて適宜増減することが適切である。また、漸増する際の投与間隔及び漸増幅を一律に規定するのは困難であると申請者は説明しているが、過量投与による副作用の発現を防ぐ観点から、漸増する際の投与間隔の目安とともに、患者の状態を観察しながら徐々に増量する旨を注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、1.5.1 及び 1.5.2 項での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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、レボチロキシナトリウムとして、1 日目は 50～400 µg を緩徐に静脈内投与し、2 日目以降は 50～100 µg 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 µg から投与を開始し、50～150 µg 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

<効能共通>

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

- ・ 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 µg 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。

<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 µg 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 µg 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要否を検討すること。
- ・ 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 µg 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。

1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 8 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 9 及び表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 8 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> ・ 狭心症、うっ血性心不全等の心血管障害 ・ 肝機能障害及び黄疸 ・ 副腎クリーゼ ・ 晩期循環不全 ・ ショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 9 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

表 10 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	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）
観察期間	粘液水腫性昏睡若しくは甲状腺機能低下症に伴う症状が改善するまでの期間、又は経口製剤に切り替えるまでの期間（最大3カ月間）
予定症例数	100例（登録期間として販売開始時から3年間）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬の投与状況、有害事象、甲状腺機能、意識障害の有無等

1.7 製剤の安定性について

機構は、最新の長期保存試験成績の提出を申請者に求めた。

申請者は、審査報告(1)の時点で12カ月までの長期保存試験成績が得られていた1ロットについて、18カ月までの成績を提出し、既に24カ月までの成績が得られていた2ロットと18カ月までの傾向が同様であることが確認されたことから、製剤の有効期間について、室温保存するとき18カ月と設定することは妥当と考えると回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・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）
(下線部変更)

[用法・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、レボチロキシナトリウムとして、1日目は50～400 μ gを緩徐に静脈内投与し、2日目以降は50～100 μ 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 μ gから投与を開始し、50～150 μ 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。

(下線部変更)

[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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GSH	Glutathione	グルタチオン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	－（該当なし）	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	Lethal dose, 50%	50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
PT	Preferred terms	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
T ₃	Triiodothyronine	トリヨードチロニン
T ₄	Thyroxine	チロキシン
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	チラーヂン S 静注液 200 μg
本薬	－（該当なし）	レボチロキシンナトリウム