チラーヂン S 静注液 200μg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はあすか製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

あすか製薬株式会社

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

あすか製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.1.1　AKP-015 について 3
1.5.1.2　甲状腺ホルモンについて 3
1.5.1.3　粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症 3
1.5.1.4　学会からの要望及び厚生労働省からの開発要請 4
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　当局との相談 5
1.5.2.2　原薬 5
1.5.2.3　製剤 5
1.5.2.4　非臨床 6
1.5.2.5　臨床 7
1.5.3　開発の経緯図 10
1.5.4　参考文献 11

表

表 1.5-1. 申請時におけるあすか製薬実施の安定性試験の進捗状況 6

図

図 1.5-1. 開発の経緯図 11

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　AKP-015 について

AKP-015（以下、本剤）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ンナトリウムを 200 μg 含有する注射液であり、「粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症」を適応症として開発し、申請を行うものである。仏国では 1982 年に承認され、「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。

1.5.1.2　甲状腺ホルモンについて

レボチロキシン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チロキシン（T_4）と識別不能となり、同じ生理作用を示す。レボチロキシン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 の販売名で市販されている。

甲状腺での甲状腺ホルモン［T_4 及びトリヨードチロニン（T_3）］の合成、分泌は、脳下垂体前葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン（TSH）によって促進され、TSH の分泌は視床下部から分泌される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）によって促進される。甲状腺ホルモンの合成、分泌は、フィードバック機構により調節されており、血中の T_4 及び T_3 が減少すると TSH 及び TRH の分泌が促され、甲状腺ホルモンの分泌量が増加する。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 TSH の分泌抑制作用がある。これらの生理作用は主に末梢で T_4 から変換された T_3 によって発揮される [1)]。

1.5.1.3　粘液水腫性昏睡及び重症甲状腺機能低下症

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 [2)]。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静注製剤が標準的に使用されている [3)]。

また、通常、経口製剤によるレボチロキシンナトリウムの補充を受け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が、服薬が遵守されているにもかかわらず、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、これらの患者に静脈内投与を行うことで改善が認められた事例が報告されている。甲状腺摘出例などで甲状腺ホルモンの補充が必要な患者が経口摂取困難となったときに、レボチロ

キシンナトリウムを静脈内投与することにより改善が得られた事例の報告もある。したがって、以下に示すような重症甲状腺機能低下症の患者は、本剤の投与対象になると考える。

- 経口剤による治療が奏効しない症例（経口剤のみでは甲状腺機能低下症の重症化が確実）
- 経口摂取・経口投薬が不能な症例（無投薬では甲状腺機能低下症の重症化が確実）
- （重症甲状腺機能低下症に起因する）腸管浮腫により経口薬の吸収が悪いことが予想される症例
- （重症甲状腺機能低下症に起因する）胸腹水・心嚢水が存在し、早急な改善が必要な症例

1.5.1.4　　学会からの要望及び厚生労働省からの開発要請

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、上述のように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。一方、国内には粘液水腫性昏睡の効能・効果を有する薬剤がなく、レボチロキシンナトリウム製剤としては、経口製剤（錠剤及び散剤）が存在するのみである。このような状況下、2013 年 8 月に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の「第 III 回要望」の募集が開始され、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 学会が連名で、レボチロキシン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を提出した。

本要望を受け、あすか製薬は厚生労働省から企業見解を求められ、本要望は妥当であり、開発の臨床的意義は大きいと考え、20[redacted] 年[redacted] 月に「開発の意思あり」とする企業見解を提出した。その際に、有効成分が生体内で分泌される甲状腺ホルモンと同一成分であること、国内では経口製剤として約 50 年の販売実績を有する成分であり、有効性及び安全性は確立していること、更に粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウムの静脈内投与の有用性については公知性が高いこと、また粘液水腫性昏睡は患者数が少なく、かつ致死的であり、本疾患を対象とする臨床試験の実施は極めて困難であることから、新たな臨床試験の実施は不要であるとの見解を示した。

あすか製薬の企業見解を受け、20[redacted] 年[redacted] 月に厚生労働省から「静注剤を[redacted]ことから、[redacted]と考える。[redacted]してください。」との照会があった。[redacted]があることから、[redacted]実施可能であるとの見解を提出した。

2016 年 5 月 18 日に開催された第 27 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の結果、レボチロキシンナトリウムの静注製剤については、適応疾病が生命に重大な影響がある致死的な疾患であること、また既存の療法が国内にないことから、医療上の必要性が高いという評価が得られ、その後、あすか製薬に開発が要請された（医政研発 0620 第 1 号 薬生審査発 0620 第 1 号 平成 28 年 6 月 20 日）。2016 年 7 月 15 日に厚生労働省へ開発工程の概要を提出し、開発に着手した。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　当局との相談

本剤は、既承認の経口剤と同一の有効成分を含有する注射剤であるため、申請区分は（3）新投与経路医薬品［「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号）］に該当する。あすか製薬では開発に当たり、日本人健康成人の静脈内投与時の薬物動態データを検討する試験（以下、国内臨床薬理試験）を実施し、その他は既知情報を主とした承認申請データパッケージを構築することとした。

「[redacted]相談（オーファン以外）」（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び「[redacted]相談」（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、本剤の[redacted]に関する事項について相談した。これらの相談で得られた助言に基づき、以下のとおり承認申請することとした。

1.5.2.2　原薬

本剤の成分であるレボチロキシンナトリウムは既承認・日局収載原薬であるため、本申請に当たり、新たな資料は添付しないこととした。

1.5.2.3　製剤

（1）　製造

本剤は、SERB 社が仏国で製造販売している製品「L-THYROXINE SERB」の導入品であるため、その基本設計を継承した。

（2）　不溶性物質

本剤には不溶性物質が認められ、原薬が析出したものであることが判明した。原薬は[redacted]であり、本剤中での析出を完全に防ぐことは難しいが、生理食塩液と混和することにより溶解することから、使用時に生理食塩液と混和して使用する製剤として開発することとした。

（3）　規格及び試験方法

あすか製薬で実施した試験の結果に基づき、SERB 社が設定している規格及び試験方法を参考に設定した。なお、本剤は水性注射剤であり、本来は日局一般試験法「注射剤の不溶性異物検査法 第 1 法」に適合しなくてはならないが、本法による不溶性異物検査が困難であることから、実際の投与方法を反映した方法として「本品 1 個を取り、[redacted]、観察する」を不溶性異物検査法として設定した。

（4） 安定性

あすか製薬では、3 ロットについて、加速試験（40℃ ± 2℃）、中間的試験（30℃ ± 2℃）、長期保存試験（25℃ ± 2℃）及び光安定性試験を実施し、その一部は現在継続中である。そこで、承認申請時に、SERB 社の複数ロットの安定性試験成績を参考資料として申請資料に含めることとした。

表 1.5-1. 申請時におけるあすか製薬実施の安定性試験の進捗状況

ロット番号	安定性試験（保存条件）		
	長期保存試験（25℃）	中間的試験（30℃）	加速試験（40℃）
[redacted]	18 箇月	12 箇月	6 箇月
[redacted]	12 箇月	12 箇月	6 箇月
[redacted]	3 箇月	3 箇月	3 箇月

純度試験（類縁物質）については、　*類縁物質A　、　*類縁物質B　、未同定類縁物質及び総類縁物質は経時的な増加が認められているが、いずれも、現時点では全ての時点において判定基準に適合している。その他の試験項目においては明確な変化は認められず、現時点では全ての時点において判定基準に適合している。さらに、SERB 社が実施した安定性試験の結果から、本剤が室温で 24 箇月間安定であることが確認されていることを考慮して、有効期間は承認申請時には 1 年 6 箇月とし、申請後に得られる安定性試験の 3 ロットにおける結果から、有効期間を延長する予定である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.5.2.4　非臨床

本剤の申請区分（3）新投与経路医薬品では、薬理試験では効力を裏付ける試験、薬物動態試験では吸収、分布、代謝及び排泄、毒性試験では単回投与毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性が必要とされている。しかし、以下の 3 つの理由により、本申請においては新たな非臨床試験を実施せず、既承認の経口剤の情報、海外の承認申請に用いられた資料及び公表文献等を参考資料として提出することとした。

1) 甲状腺ホルモンの薬理作用、有効性及び安全性に関しては既に長年にわたり多くの知見が得られている。

2) 文献情報に基づきレボチロキシンナトリウム静脈内投与時と経口投与時の血清中濃度を比較した（5.3.3.1-2）。[redacted]すなわち、[redacted]においても、既承認の経口製剤チラーヂン®S 錠投与時（用法・用量：レボチロキシンナト

リウムとして通常、成人 25～400 μg を 1 日 1 回経口投与）と[redacted]と考えられた。加えて、[redacted]ことから[redacted]と考えられた。

3) 今回、[redacted]国内臨床薬理試験を実施した結果、[redacted]であり、[redacted]と考えられた[redacted]

1.5.2.5　臨床

（1） 臨床開発計画

粘液水腫性昏睡は患者数が少なく、患者数は年間 7～72 人と推定され[4]、かつ致死的状況での治療開始を余儀なくされるため、本申請に当たり、[redacted]と考えた。国内外とも、これまでに[redacted]は実施されていない。仏国及び米国において、レボチロキシンナトリウム注射剤の承認申請に当たり、[redacted]は提出されておらず、[redacted]を根拠として承認に至っている。レボチロキシンナトリウムの経口製剤は、国内でも約 50 年の販売実績を有しており、その有効かつ安全な臨床使用の実績から、甲状腺機能が低下した患者にレボチロキシンを補充することの生理学的な意義は明らかである。ただし、[redacted]することから、[redacted]と判断し、国内臨床薬理試験を実施し、申請資料に加えることとした。その他の[redacted]及び臨床的安全性については、文献、教科書及び成書等に基づく既知情報と、本剤の定期的安全性最新報告（PSUR）の情報を根拠資料とした。

（2） 治験相談

「[redacted]相談（オーファン以外）」（薬機審長発第[redacted]号、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果、本申請に当たり、[redacted]、安全性を確認する臨床試験を実施しない計画であることの適切性について、受入れ可能との見解を得た。

また、国内臨床薬理試験の[redacted]について、受入れ可能との見解を得た。

（3） 国内臨床薬理試験結果

日本人健康成人男性を対象に本剤の 180 μg を静脈内投与した国内臨床薬理試験の結果と、健康成人男性に平均 182 μg のレボチロキシンナトリウムを静脈内投与した Maxon[5)]らの報告を比較すると、C_{max} の平均値は、国内臨床薬理試験でやや低かった。この差異は、国内臨床薬理試験では約 20 分かけて緩徐に投与したのに対し、Maxon らの報告では急速に静脈内投与されていることによって生じたと考えられる。AUC については、国内臨床薬理試験での $AUC_{0\text{-}48}$ の平均値が 48.8 μg·hr/dL、Maxon らの報告での $AUC_{0\text{-}50}$ の平均値が 46.8 μg·hr/dL であり、両者はほぼ同じ値であった。

以上のことから、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの薬物動態は、日本人と外国人とで明らかな相違はないものと考えられた。

（4） 有効性

文献、教科書及び成書等に基づく既知情報を根拠資料とした。詳細は 2.5 及び 2.7 に示す。

1） 粘液水腫性昏睡

本申請に引用した文献では、25～1000 μg のレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの有効性が報告されており、本剤の仏国での粘液水腫性昏睡に対する用法・用量は、成人では 1 日当たり平均 100 μg とされ、初回には 500 μg の負荷用量の投与が推奨されている。

しかし、国内外ともに海外での承認用量よりも低い用量で有効性が示された事例が存在すること、海外の報告、成書、ガイドライン等でも、100 又は 200 μg などを推奨用量に含むものが複数存在し、専門家の間では海外での承認用量よりも低い初回用量でも有効性が期待できると考えられていること、国内では海外での承認用量よりも低い初回用量が用いられている実態があると考えられること、学会の治療指針（案）に示されるように、医療現場には 50～200 μg を初回用量とする要望があることを踏まえると、初回用量は海外よりも低く設定することが妥当であると考えられた。維持用量については、国内外の使用事例の報告、ガイドライン等でも 100 μg 前後を使用又は推奨している例が多く、国内でも海外と同様の用量を設定することが妥当だと考えられた。

以上より、国内における粘液水腫性昏睡患者に対する用法・用量は、投与初日に 50～200 μg/日、投与 2 日目以降は 50～100 μg/日とし、個々の患者の重篤度や背景などを考慮して適宜増減とすることと設定した。

2） 重症甲状腺機能低下症

文献では、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、レボチロキシンナトリウム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見られなかった患者に対し、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与することにより、T_3 及び T_4 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示されている。

仏国での粘液水腫性昏睡以外の適応に対する用法・用量は、成人では 1 日当たり平均 100 μg から 150 μg で、25 μg/日から治療を開始し、必要用量となるまで、おおよそ 1 週間ごとに 25 μg ずつ注意深く漸増することとされている。

しかし、本申請に引用した海外の文献報告では、100～150 μg/日が用いられている事例の他に、500 μg を週 2 回、250 μg を週 5 回、288 μg/日などが投与されている事例もあり、必ずしも 100～150 μg/日の範囲で用いられているとはいえない。国内の文献報告でも 100～150 μg/日が用いられている事例以外に、1 日当たり 10～75 μg などの低用量が用いられた事例や、100～200 μg を週に 1 回、200 μg を 2 週に 1 回、300 μg を 2 週に 1 回など、1 回当たりの投与量を高めにし、投与間隔を空けて投与している事例などがある。これらの報告ではいずれも有効性が示されており、安全性についても大きな問題は見られていないことから、本剤の至適な投与量は個々の患者の背景や病態により異なると考えられる。また、仏国では 25 μg/日から治療を開始し漸増することが推奨されており、国内の経口製剤の添付文書でも、甲状腺機能低下症患者に対しては、甲状腺ホルモン投与による急激な代謝の亢進が臓器に過大な負担をかけることによる副作用発現の懸念から、低用量から投与を開始し漸増することを推奨している。これらのことを踏まえると、本剤を静脈内投与で使用する際にも、初回投与では低用量から投与を開始し、血中ホルモン濃度の変動や臨床症状等の反応を見ながら注意深く漸増し、個々の症例ごとに至適と判断された用量に達した後、その用量を維持する投与方法が望ましいと考えられた。維持用量の目安としては、1 日ごとの維持量を補うという目的は粘液水腫性昏睡の患者に用いる場合と同じであることから、粘液水腫性昏睡での維持用量と同様に設定することが妥当であると考えられた。

以上より、国内における重症甲状腺機能低下症患者に対する用法・用量は、投与開始時 25 μg/日、維持量 50～100 μg/日とし、個々の患者の重篤度や背景などを考慮して適宜増減とすることと設定した。また、これまでに受けた経口レボチロキシンナトリウム製剤の投与量がわかっている際には経口製剤による治療を考慮して投与量を決定することが望ましいと考えられた。

（5） 安全性

公表文献で報告されている、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与時に見られた有害事象等の情報を収集すると、合計 57 件の有害事象及び 16 件の死亡が確認された。レボチロキシンナトリウムは、長年にわたる臨床使用で得られた経験から安全性プロファイルは十分明らかになっているが、得られた情報の多くは経口投与に関するもので、注射剤に関するものは極めて少ない。しかし、経口吸収に特有の副作用を除き、レボチロキシンナトリウムの経口製剤で報告されている副作用については、注射剤でも同様に考慮すべきであると考えられる。

市販後の使用経験からは、本剤の安全性に関する新たな問題は示されていない。

詳細は 2.5 及び 2.7 に示す。

（6） ベネフィットとリスクに関する結論

粘液水腫性昏睡は生命を脅かす疾患で、発生がまれであり、多くの合併症を伴う。粘液水腫性昏睡患者の死亡率は、かつては 60～70%であったが、早期発見及び治療法の改善により 20～25%まで低下したとされている [6]。粘液水腫性昏睡患者の予後は、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与の導入により大幅に改善されたことも報告されている [7]。また、公表されている文献等の既知情報から、重症甲状腺機能低下症の患者に対し、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与す

ることの有効性は明らかである。これらのことから、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与は、粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症の有効かつ安全な治療法であると考えられ、本剤はこれらの患者に大きな利益をもたらすと考えられる。

リスクについては、特に高齢患者又は心疾患の既往がある患者では、心血管系の有害事象の発現を考慮する必要がある。ただし、このリスクは投与開始前及び投与中の慎重な観察の実施と、適切な用量を用いることにより低減することが可能であると考えられる。

以上のことから、粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症の患者に対し、本剤は有効かつ安全に使用することが可能であると考えられたため、あすか製薬は以下の販売名、効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

［販売名］	チラーヂン®S 静注液 200μg
［申請効能・効果］	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症
［申請用法・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ンナトリウムとして 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、レボチロキシン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。

1.5.3　開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

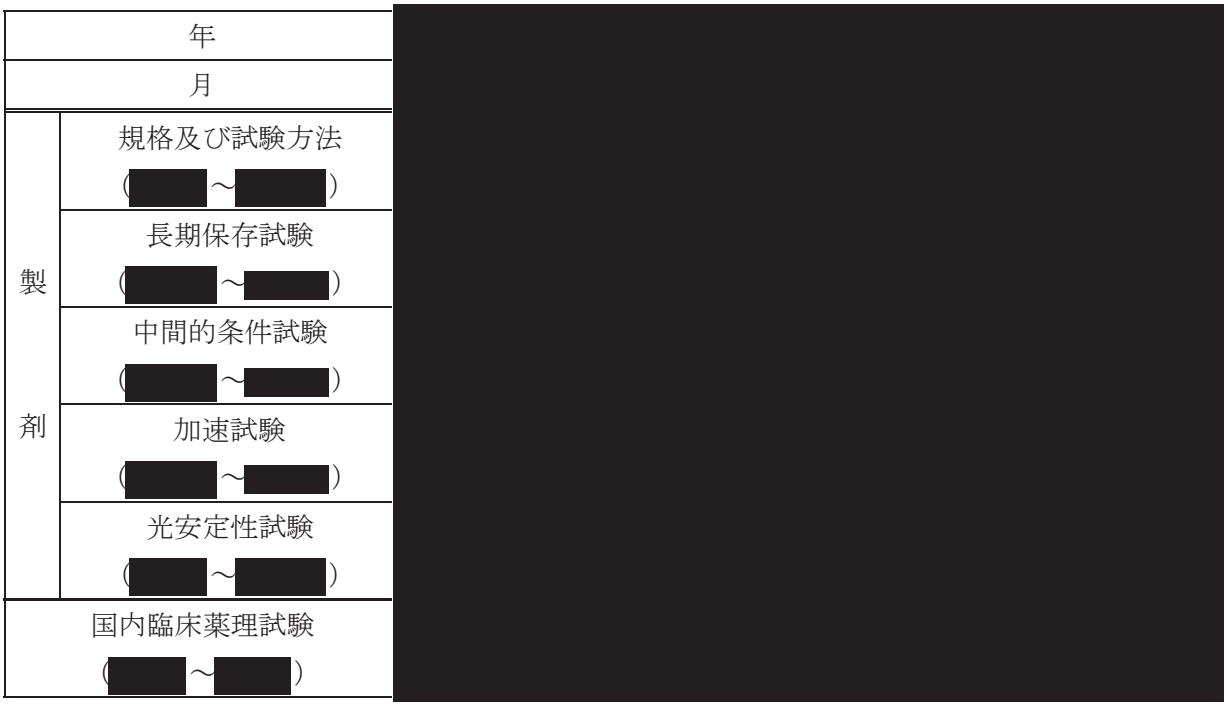


図 1.5-1. 開発の経緯図

1.5.4　参考文献

1) レボチロキシンナトリウム錠. 日本薬剤師研修センター 編. STANDARD 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集〔薬効別〕中巻. じほう; 2000. p1307-23. 【5.4-1】

2) 田中 祐司, 白石 美絵乃, 大野 洋介, 山本 頼綱. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針. 日本甲状腺学会雑誌. 2013;4(1):47-52. 【5.4-2】

3) 白石 美絵乃, 田中 祐司. 6. 粘液水腫性昏睡. 田上 哲也, 西川 光重, 伊藤 公一, 成瀬 光栄 編. 甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第 2 版. 診断と治療社（東京）; 2014. P.109-111. 【5.4-3】

4) 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解. III-(1)-80. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/kigyou80.pdf 【5.4-4】

5) Maxon HR, Ritschel WA, Volle CP, Eldon MA, Chen IW, Fernandez MF, et al. Pilot study on the absolute and relative bioavailability of synthroid and levothroid, two brands of sodium levothyroxine. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1983;21(8):379-82. 【5.4-5】

6) Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. Med Clin North Am. 1995 Jan;79(1):185-94. 【5.4-89】

7) Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT, Dowling JT. Treatment of Myxedema Coma with Intravenous Thyroxine. Arch Intern Med 1964;113:89-96. 【5.4-13】

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

あすか製薬株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国での許可及び使用状況 3
1.6.2　代表的な添付文書（原文及び和訳） 3
1.6.3　企業中核データシート（CCDS） 16

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での許可及び使用状況

本剤は、1982 年 2 月 8 日に仏国で承認を取得し、現在 L-THYROXINE SERB, solution injectable として Laboratoires SERB（以下 SERB 社）により販売されている製剤である。

1.6.2　代表的な添付文書（原文及び和訳）

仏国における添付文書を以下に添付し、その和訳を記載する。

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

L-THYROXINE SERB, solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Levothyroxine sodium ..... 0,200 mg

For one ampoule

For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

- Any hypothyroidism from central or peripheral origin, whatever complete or incomplete.
- Any circumstances, associated or not with hypothyroidism, where it is desired to break TSH.
- Myxedema coma.
- Patients with hypothyroidism who cannot swallow.

4.2. Posology and method of administration

Posology

- Before treatment and in order to adjust the dose, it is recommended that radio-immunological assays of T3, T4 and TSH levels be performed or, otherwise, assay of hormonal iodine levels.
- The administered doses vary depending on the degree of hypothyroidism, the subject's age and individual tolerance.
- Daily administration of levothyroxine injection should be continued until the patient is able to tolerate an oral dose and is clinically stable.

Adults

Myxedema coma:

An initial loading dose of 500 µg the first day is recommended, as a slow intravenous infusion in 250 ml of saline solution. Due to an increased risk of serious cardiovascular events or death, this loading dose must not exceed 500 µg.

- Maintenance treatment should then be initiated at a daily dose of 100 µg on average.

Other indications:

- Complete hormone replacement therapy in adults requires 100 to 150 µg as a single daily dose, on average.

  This dosage will be established gradually and with caution: start with 25 µg per day, then increase the daily dose by 25 µg at weekly intervals.

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

- Once the dosage has been stable for a long enough period, repeat biological assay of thyroid hormones levels. Perform T3 and T4 assays to check that there is no overdose and monitor normalisation of TSH levels in the event of peripheral hypothyroidism.

Elderly patients

More gradual dosing schedules may be proposed, particularly in elderly subjects with known cardiovascular risk factors (see section 4.4), for whom treatment should be initiated at lower doses, and follow more gradual increments. A maintenance dose lower than that required to normalise TSH levels may be considered.

Patients with renal / hepatic insufficiency

Experience in patients with renal and/or hepatic insufficiency is limited.

Paediatric population

Experience in children treated for myxedema coma is very limited.

In other indications:

- The maintenance dose is generally 100 to 150 micrograms per m² of body surface area.
- For neonates and infants with congenital hypothyroidism, in whom rapid replacement is important, the initial recommended dosage is 10 to 15 micrograms per kg bodyweight per day for the first 3 months. Thereafter, the dose should be individually adjusted based on clinical and laboratory findings (thyroid hormones and TSH).
- 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.

In all cases, the dose should be adjusted on the basis of the needs of each individual.

Method of administration

Intravenous injection.

Intramuscular injection possible.

For the treatment of myxoedema coma, a slow intravenous infusion in 250 ml of saline solution is recommended for the loading dose.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Decompensated cardiac diseases.

Combination of levothyroxine with an antithyroid agent for hyperthyroidism is not indicated during pregnancy (see section 4.6).

4.4. Special warnings and precautions for use

Obesity without hypothyroidism is not an indication for thyroid hormones used either alone or in combination. Low doses do not have any effect and higher doses are dangerous, especially in combination with amphetamine-type substances (appetite suppressants).

Patients with cardiovascular disorders or with a history of cardiovascular disorders

Levothyroxine by the intravenous/intramuscular route can be associated with cardiac toxicity (in particular arrhythmia, tachycardia, myocardial ischaemia and myocardial infarction or exacerbation of congestive heart failure and death) in patients with underlying cardiovascular disease (in particular coronary disorders, arrhythmias, hypertension, decompensated heart failure).

Due to the increased prevalence of cardiovascular diseases in the elderly, caution is required when administering levothyroxine solution for injection in elderly patients or those with known cardiac risk factors. Cautious use may be required in these populations, including at doses at the lower end of the recommended dosage range (see section 4.2).

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

Regular and careful monitoring of cardiac conditions is necessary at treatment initiation and throughout treatment.

Patients with adrenal insufficiency

In predisposed patients, underlying adrenal insufficiency of central or peripheral origin may worsen under treatment with levothyroxine. It is advisable to initiate corticosteroid therapy before giving levothyroxine in these patients.

Diabetes

The addition of levothyroxine to an anti-diabetic treatment or insulin therapy can lead to an increase in insulin or anti-diabetic drug requirements. Careful monitoring of metabolic control is recommended in diabetic patients.

Patients with a history of epilepsy

Due to the risk of seizures in patients with a history of epilepsy, monitoring of these patients is recommended throughout treatment with levothyroxine.

Pregnant women

Clinical and laboratory monitoring must be reinforced at the most earliest stage possible in pregnant women, particularly during the first half of the pregnancy, in order to adjust the treatment if necessary (see section 4.6).

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Combinations requiring precautions for use

+ ENZYME INDUCER ANTICONVULSANT DRUGS (PHENYTOIN, CARBAMAZEPINE, PHENOBARBITAL)

Risk of clinical hypothyroidism in patients with hypothyroidism due to the increased metabolism of thyroid hormones.

Clinical and laboratory monitoring; if necessary, adjustment of the thyroid hormone dosage during treatment with the enzyme inducer and after its discontinuation.

+ CHLOROQUINE, PROGUANIL

Risk of clinical hypothyroidism in patients receiving thyroid hormone replacement therapy.

Clinical and laboratory monitoring and, if necessary, adjustment of the thyroid hormone dosage during treatment with the antimalarial drug and after its discontinuation.

+ NON-CONTRACEPTIVE OESTROGENS

Risk of clinical hypothyroidism in the event of oestrogen replacement therapy.

Clinical and laboratory monitoring and, if necessary, adjustment of the thyroid hormone dosage during treatment with non-contraceptive oestrogens and after their discontinuation.

+ PROTEASE INHIBITORS BOOSTED BY RITONAVIR

Risk of reduced efficacy of thyroid hormones due to their increased hepatic metabolism induced by ritonavir.

Clinical and laboratory monitoring and, if necessary, adjustment of the thyroid hormone dosage during treatment with protease inhibitors boosted by ritonavir and after its discontinuation.

+ RIFABUTIN, RIFAMPICIN

Risk of clinical hypothyroidism in hypothyroid patients due to the increased metabolism of T3 and T4.

Clinical and laboratory monitoring and, if necessary, adjustment of the thyroid hormone dosage during treatment with rifabutin, rifampicin and after its discontinuation.

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

Combinations to be taken into account

+ IMATINIB, SUNITINIB

Risk of reduced efficacy of thyroid hormones.

+ ORLISTAT

Risk of thyroid hormone replacement therapy imbalance in the event of treatment with orlistat.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data concerning the use of levothyroxine injections in pregnant women are limited. Levothyroxine does 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 (see section 5.3).

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.

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.

Breast-feeding

In breast-feeding women with balanced T4 levels, levothyroxine is secreted into breast milk in low concentrations. Consequently, replacement therapy using levothyroxine is possible while breast-feeding.

Fertility

No fertility studies have been performed with this medicinal product. Hypothyroidism or hyperthyroidism are liable to affect fertility.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

L-THYROXINE SERB, solution for injection has no effect or a negligible effect on the ability to drive and use machines.

4.8. Undesirable effects

The adverse effects listed below are derived from data in the literature and post-market clinical use: their frequency cannot be estimated and is therefore not known.

- Endocrine disorders: if signs of hyperthyroidism, such as tachycardia, insomnia, excitability, headache, rise in temperature, sweating, rapid weight loss or diarrhoea, appear, treatment should be suspended for a few days, and then resumed at lower doses, following biological monitoring.
- Cardiac disorders: aggravation of any heart disease, myocardial infarction, angina, arrhythmias (such as tachycardia).
- General disorders and administration site conditions: reaction at injection site.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continuous monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reaction via the national reporting system: French National Agency for the Safety of Medicinal and Health Products (ANSM) and the French Regional Pharmacovigilance Centres - Website: www.ansm.sante.fr.

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

4.9. Overdose

This is manifested in adults by thyrotoxicosis. In the event of a thyrotoxic crisis (thyroid storm), substantially reduce the doses or suspend treatment for a few days, then resume it at lower doses, following biological monitoring.

Treatment with levothyroxine solution for injection must be adjusted (dose reduction or temporary suspension) in the event of severe overdose. In addition, appropriate supportive measures including, in particular, beta-blockers, should be initiated on the basis of the patient's clinical condition.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: thyroid hormones, ATC code: H03AA01

Mechanism of action

Thyroid hormones exert their physiological effects via the control of DNA transcription and protein synthesis. Triiodothyronine (T3) is diffused in the nucleus of the cell and binds to protein thyroid receptors bound to the DNA. This hormone-receptor complex present in the nucleus activates genetic transcription and synthesis of messenger RNA and cytoplasmic proteins. The physiological effects of thyroid hormones are mainly due to T3, predominantly derived (around 80%) from T4 by deiodination in the peripheral tissues.

Pharmacodynamic effects

The primary pharmacodynamic response to levothyroxine, solution for injection, has been the subject of studies in patients with myxedema coma or hypothyroidism, which have demonstrated the capacity of intravenous levothyroxine to increase blood concentrations of T4 and simultaneously reduce TSH levels in these types of patients.

The secondary pharmacokinetic response has been the subject of *in vitro* studies, which highlighted binding sites shared by levothyroxine and oestradiol 17β-glucuronide ($E_2$17βG), a conjugated sterol, in the OATP 1C1 blood-brain barrier transporters, suggesting competition between levothyroxine and other substances when crossing the blood-brain barrier.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

After parenteral administration, synthetic levothyroxine cannot be differentiated from the natural hormone secreted endogenously.

Distribution

Over 99% of circulating thyroid hormones are bound to plasma proteins, in particular to thyroxine-binding globulin (TBG), thyroxine-binding prealbumin (TBPA) and albumin, whose binding capacities and affinities vary depending on the hormones. Thyroid hormones bound to plasma proteins remain inversely correlated with low free hormone concentrations. Only the latter are metabolically active.

Following intravenous administration, the distribution volume is estimated to be 11.6 litres in healthy subjects and 14.7 litres in patients with hypothyroidism.

Biotransformation

The main metabolic pathway for thyroid hormones is sequential deiodination. Around 80% of circulating T3 is derived from peripheral T4 by monodeiodination. The liver is the main site for the degradation of T4 and T3, with deiodination of T4 also occurring in a certain number of other sites, in particular the kidneys and other tissues. Around 80% of T4 daily dose is deiodinised to obtain equal quantities of T3 and rT3 (reverse T3). T3 and rT3 are then deiodinised in turn into diiodothyronine (T2). Thyroid hormones are also metabolised by conjugation with sulfate and glucuronic acid and directly excreted in the bile and intestine where they undergo entero-hepatic recirculation.

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 20 00
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

Elimination

Levothyroxine clearance is estimated to be around 0.050 litres/hour in euthyroid patients; it is slightly higher (0.053 litres/hour) in hypothyroid patients. The elimination half-life of levothyroxine is estimated to be 6 to 7 days in healthy subjects and 9 to 10 days in patients with myxedema coma.

5.3. Preclinical safety data

In non-clinical studies, the adverse reactions of treatment with high doses of T4 were due to an excessive pharmacological effect of the hormone, and therefore they are not expected to occur at therapeutic doses.

The repeated-dose toxicity data in animals in the scientific literature have not revealed any specific risk to humans.

Conventional genotoxicity, carcinogenicity and reprotoxicity studies have not been conducted with levothyroxine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Sodium hydroxide, water for injections.

6.2. Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3. Shelf life

2 years.

After opening and/or dilution and/or reconstitution: the product must be immediately used.

6.4. Special precautions for storage

No special storage precautions.

6.5. Nature and contents of container

1-ml ampoule (glass). Box of 6.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waster material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

SERB
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS
FRANCE

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- 380 475-6 or 34009 380 475 6 1 : Box of 6 ampoules (glass) of 1 ml (marketed)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation : 08 February 1982

Date of latest renewal : 08 February 2012

SERB SAS
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS FRANCE
T + 33 (0) 1 73 03 2000
M INFO@SERB.EU

SHARE CAPITAL 5 013 725 €
RCS PARIS B 552 005 241
VAT FR 16 552 005 241

SERB.EU

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

10 April 2018 / V1.

11. DOSIMETRY

Not applicable.

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Not applicable.

PRESCRIPTION AND DISPENSING CONDITIONS

Liste II

付属 I
製品特性概要書

1. 製品名
L-THYROXINE SERB、注射液

2. 組成・成分
レボチロキシンナトリウム.... 0.200 mg　　1 アンプル中の含量
添加剤の完全なリストは、セクション 6.1 を参照のこと。

3. 性状
注射液

4. 臨床特性
4.1. 効能・効果
- 完全または不完全にかかわらず、中枢性または末梢性のあらゆる甲状腺機能低下症
- 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
- 粘液水腫性昏睡
- 嚥下障害を伴う甲状腺機能低下症

4.2. 用法・用量
用法
- 治療に先立ち、用量を調節するために、T3、T4、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。
- 用量は甲状腺機能低下症の重症度、患者の年齢および個々の忍容性によって異なる。
- 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。

成人患者
粘液水腫性昏睡：
初日に 500 μg の負荷用量を初回投与することが推奨され、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。重篤な心血管事象または死亡のリスクが上昇するため、この負荷用量は 500 μg を超えてはならない。
- その後の維持投与は平均 1 日用量 100 μg 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 μg 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 μg の用量で開始し、1 週間間隔で 1 日用量を 25 μg 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。T3 および T4 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（セクション 4.4 参照のこと）。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 マイクログラム/m²（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 ヵ月間は 1 日当たり 10～15 マイクログラム/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 マイクロ

グラムである。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 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る。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分またはセクション 6.1 に記載されている賦形剤のいずれかに対する過敏症を有する患者。

非代償性心疾患を有する患者。

レボチロキシンと甲状腺機能亢進症に対する抗甲状腺薬を妊娠中に併用しないこと（セクション 4.6 参照のこと）。

4.4. 警告および使用上の注意

甲状腺機能低下症を伴わない肥満患者に対して、甲状腺ホルモンを単剤または併用で使用しないこと。低用量では効果が得られず、より高用量では特にアンフェタミン系物質（食欲抑制剤）と併用すると危険である。

心血管疾患またはその既往歴のある患者

レボチロキシンの静脈内/筋肉内投与は、心血管疾患の基礎疾患（特に冠動脈疾患、不整脈、高血圧、代償性心不全）を有する患者において心毒性(特に不整脈、頻脈、心筋虚血、心筋梗塞、うっ血性心不全、死亡)につながる恐れがある。

高齢者では心血管性疾患の有病率が上昇するため、高齢者または既知の心臓リスク因子を有する患者にレボチロキシン注射液を投与する場合には注意が必要である。これらの集団では、推奨用量範囲の下限で投与するなど、慎重に投与すること(セクション 4.2 参照のこと)。

治療初期および治療中を通じて、心臓の状態を定期的に注意深く観察する必要がある。

副腎機能不全患者

素因を持つ患者では、中枢性または末梢性副腎機能不全の基礎疾患がレボチロキシンによる治療中に悪化する可能性がある。これらの患者では、レボチロキシン投与前にコルチコステロイド療法を開始することが望ましい。

糖尿病

抗糖尿病治療またはインスリン療法へのレボチロキシンの追加は、インスリン又は抗糖尿病薬の必要性を増加させる可能性がある。糖尿病患者では代謝コントロールを注意深く観察することが推奨される。

てんかんの既往歴がある患者

てんかんの既往歴がある患者では発作のリスクがあるため、レボチロキシンによる治療中は患者を観察することが推奨される。

妊婦

特に妊娠初期の妊婦においては、必要に応じて治療を調整するために、可能な限り初期の段階で臨床症状および検査値の観察を強化する必要がある(セクション 4.6 参照のこと)。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

併用注意

+ 酵素誘導作用のある抗痙攣薬(フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)

甲状腺ホルモンの代謝亢進により、甲状腺機能低下症患者において臨床的甲状腺機能低下症が生じるリスクがある。

臨床所見および検査値を観察し、必要な場合は、酵素誘導薬による治療中およびその中止後に甲状腺ホルモンの用量を調節する。

+ クロロキン、プログアニル

甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者で臨床的甲状腺機能低下症が生じるリスクがある。

臨床所見および検査値を観察し、必要な場合は、抗マラリア剤による治療中およびその中止後

に甲状腺ホルモンの用量を調節する。

+ 避妊目的以外でのエストロゲン

エストロゲン補充療法を実施している患者で臨床的甲状腺機能低下症が生じるリスクがある。臨床所見および検査値を観察し、必要な場合は、避妊目的以外でのエストロゲンによる治療中およびその中止後に甲状腺ホルモンの用量を調節する。

+リトナビルによるブーストを伴うプロテアーゼ阻害剤

リトナビル誘発性の肝代謝上昇により、甲状腺ホルモン薬の有効性が低下するリスクがある。臨床所見および検査値を観察し、必要な場合は、リトナビルによるブーストを伴うプロテアーゼ阻害剤による治療中およびその中止後に甲状腺ホルモンの用量を調節する。

+リファブチン、リファンピシン

T3 および T4 の代謝上昇により、甲状腺機能低下症患者で臨床的甲状腺機能低下症が生じるリスクがある。

臨床所見および検査値を観察し、必要な場合は、リファブチン、リファンピシンによる治療中およびその中止後に甲状腺ホルモンの用量を調節する。

+イマチニブ、スニチニブ

甲状腺ホルモン薬の有効性が低下するリスクがある。

+ オルリスタット

オルリスタットによる治療中の場合、甲状腺ホルモン補充療法の不均衡が生じるリスクがある。

4.6. 生殖能、妊娠および授乳

妊娠

レボチロキシン注射の妊婦への投与に関するデータは少ない。レボチロキシンは容易に胎盤を通過せず、適切な用量での投与は胎児に影響を及ぼさない。動物実験からは生殖毒性に関する十分なデータが得られていない（セクション 5.3 参照のこと）。

健康な妊娠（特に胎児の甲状腺機能低下症リスクの低減）を確保するのに母親で必要なバランスを維持するために、妊娠期間中に甲状腺ホルモン療法を継続することが重要である。特に妊娠期間の前半に、必要に応じて治療を調節するために、可能な限り初期の段階で臨床所見および検査値の観察を強化する必要がある。全症例において、新生児に甲状腺評価を実施することが推奨される。

妊娠中、レボチロキシンを甲状腺機能亢進症のための抗甲状腺薬と併用してはならない。胎盤を通過するレボチロキシンの量はごくわずかであるが、一方で抗甲状腺薬は母体から胎児に移行する量が多い。これにより胎児の甲状腺機能低下症が引き起こされる可能性がある。

授乳

T4 濃度のバランスが取れた授乳婦において、レボチロキシンは母乳中に低濃度で分泌される。したがって、レボチロキシンによる補充療法は授乳中も可能である。

生殖能

本剤の生殖能に関する研究はこれまでに実施されていない。甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症は生殖能に影響を及ぼす恐れがある。

4.7. 運転および機械操作能力に与える影響

L-THYROXINE SERB 注射液は運転および機械操作能力にほとんど影響を及ぼさない。

4.8. 副作用

下記に記載されている副作用は、文献および市販後臨床使用から得られたデータによるものである。頻度は推定不能であるため、不明である。

- 内分泌疾患：頻脈、不眠症、興奮性、頭痛、体温上昇、発汗、急激な体重減少、下痢などの甲状腺機能亢進症の兆候が表れた場合、治療を数日間停止し、生物学的観察の後で低用量から再開すること。
- 心臓疾患：何らかの心臓疾患、心筋梗塞、アンギナ、不整脈(頻脈など)の増悪。
- 一般・全身障害および投与部位の状態：注射部位反応。

副作用の疑いの報告
医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的に観察することが可能になる。医療従事者は、下記に挙げる全国的な報告システムを介して、すべての副作用の疑いを報告することが求められる：French National Agency for the Safety of Medicinal and Health Products (ANSM)、French Regional Pharmacovigilance Centres（フランス地域医薬品安全性監視センター）。
ウェブサイト: www.ansm.sante.fr.

4.9. 過量投与
過量投与は、成人では甲状腺中毒症として表れる。甲状腺クリーゼ（甲状腺ストーム）の場合、生物学的観察の後、用量を大幅に減らすか、数日間治療を停止した後、低用量で再開する。
重度の過量投与の場合、レボチロキシン注射液の投与を調整（減量または一時的中断）する必要がある。さらに、特にβ遮断薬などの適切な対症療法を患者の臨床状況に基づいて開始すること。

5. 薬理学的特性
5.1. 薬効薬理
薬物療法的分類：甲状腺ホルモン薬、ATC コード：H03AA01
作用機序
甲状腺ホルモン薬は、DNA 転写とタンパク質合成のコントロールを通じて生理学的効果を発揮する。トリヨードチロニン（T3）は細胞核内に拡散され、甲状腺ホルモン受容体タンパクと結合し、これが DNA と結合する。細胞核に存在するこのホルモン受容体複合体が、遺伝子転写とメッセンジャーRNA の合成ならびに細胞質タンパクの合成を活性化する。甲状腺ホルモン薬の生理作用は主に T3 によるもので、その大部分（約 80%）は、末梢組織内での脱ヨード化により T4 から得られたものである。
薬力学的効果
レボチロキシン注射液の主要な薬力学的反応は、粘液水腫性昏睡または甲状腺機能低下症の患者を対象とした試験で評価されており、レボチロキシン静注が T4 の血中濃度を上昇させると同時に、これらの患者の TSH 濃度を低下させる作用があることが示されている。
副次的な薬力学的反応は in vitro 研究で評価されており、血液脳関門の OATP 1C1 トランスポーターにおいて、レボチロキシンとエストラジオール 17β グルクロナイド（E217βG）が共有する結合部位（共役ステロール）に焦点が当てられた。これらの研究では、血液脳関門を通過する際のレボチロキシンとその他の物質の競合が示唆されている。
5.2. 薬物動態
吸収
非経口投与後に、合成レボチロキシンを体内で分泌された天然ホルモンと区別することは不可能である。
分布
99%を超える循環甲状腺ホルモンが、血漿タンパク質、特にチロキシン結合グロブリン（TBG）、チロキシン結合プレアルブミン（TBPA）、アルブミンと結合するが、その結合能と結合親和性はホルモンによって大きく異なる。血漿タンパク質に結合した甲状腺ホルモンは、遊離型ホルモンの低い濃度と逆相関する。後者のみが代謝的に活性である。
静脈内投与後の分布容積は健康被験者で 11.6 リットル、甲状腺機能低下症の患者で 14.7 リットルと推定される。
生体内変化
甲状腺ホルモン薬の主要な代謝経路は逐次的な脱ヨード化である。循環血中 T3 の約 80%は、単一ヨウ素原子の脱ヨード化によって、末梢血中 T4 から得られたものである。肝臓は T4 と T3 の分解の主要な部位であるが、T4 の脱ヨード化は一定数の他の部位（特に腎臓や他の組織）でも生じている。T4 の 1 日用量の約 80%が脱ヨード化され、等量の T3 と rT3（reverse T3）になる。T3 と rT3 はその後脱ヨード化され、ジヨードチロニン（T2）になる。甲状腺ホルモン薬は硫酸塩とグルクロン酸との抱合によっても代謝されて胆汁と腸管に直接排泄され、腸肝循環が行われる。

排泄
レボチロキシンのクリアランスは甲状腺機能正常の患者で約 0.050 リットル/時間と推定され、これは甲状腺機能低下症患者ではわずかに高い（0.053 リットル/時間）。レボチロキシンの排泄半減期は健康被験者で 6～7 日、粘液水腫性昏睡の患者で 9～10 日と推定される。

5.3. 非臨床安全性
非臨床研究によると、高用量 T4 投与による副作用はホルモンの過剰な薬力学的作用に起因するものであるため、治療用量では、そのような副作用が起こることはないと考えらえる。
科学文献における動物での反復投与毒性データからは、ヒトでの何らかの特異的なリスクは明らかにならなかった。
標準的な遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験は、レボチロキシンに関して実施されていない。

6. 薬剤特性

6.1. 添加物のリスト
水酸化ナトリウム、注射用水

6.2. 配合禁忌
配合試験を実施していない場合、本剤を他の医薬品と混合しないこと。

6.3.使用期限
2 年間
本剤を開封、希釈または溶解した後は、直ちに使用すること。

6.4. 貯法上の留意点
特になし。

6.5. 容器の性質と内容
1mL アンプル（ガラス製）。1 箱 6 本入り。

6.6 廃棄および取り扱い上の留意点
未使用の製剤または廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者
SERB
40 AVENUE GEORGE V
75008 PARIS
FRANCE

8. 販売承認番号
380 475-6 また 34009 380 475 6 1：1 箱に 1mL アンプル（ガラス製、市販品）6 本入り

9. 初回承認日/承認更新日
初回承認日：1982 年 2 月 8 日
最終更新日：2012 年 2 月 8 日

10. 改定日
2018 年 4 月 10 日 / V1.

11. 線量測定
該当しない。

12. 放射性医薬品調剤に関する指示
該当しない。

1.6.3　企業中核データシート（CCDS）

以下に、L-THYROXINE SERB, solution for injection の Company Core Data Sheet を添付する。

[redacted]

COMPANY CORE DATA SHEET	LEVOTHYROXINE (SOLUTION FOR INJECTION)	[redacted]
[redacted]		

[redacted]

p. 18～24は非公表のため削除

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.7 同種同効品一覧表

あすか製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

販売名	チラーヂン S 静注液 200μg	チラーヂン S 錠 12.5μg チラーヂン S 錠 25μg チラーヂン S 錠 50μg チラーヂン S 錠 75μg チラーヂン S 錠 100μg	チラーヂン S 散 0.01%	5mcg チロナミン錠 25mcg チロナミン錠
一般名 （JAN）	レボチロキシンナトリウム水和物 Levothyroxine Sodium Hydrate	レボチロキシンナトリウム水和物 Levothyroxine Sodium Hydrate	レボチロキシンナトリウム水和物 Levothyroxine Sodium Hydrate	リオチロニンナトリウム Liothyronine Sodium
会社名	あすか製薬株式会社	あすか製薬株式会社	あすか製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
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）	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	乳幼児甲状腺機能低下症	粘液水腫，クレチン症，甲状腺機能低下症（原発性及び下垂体性），慢性甲状腺炎，甲状腺腫
添付文書改訂日	―	2015 年 1 月改訂	2015 年 1 月改訂	2019 年 6 月改訂

ASKA

2015年１月 改訂（第12版）
＊2012年８月 改訂

日本薬局方
レボチロキシンナトリウム錠

チラーヂン®S錠12.5μg
チラーヂン®S錠25μg
チラーヂン®S錠50μg
チラーヂン®S錠75μg
チラーヂン®S錠100μg

THYRADIN®-S TABLETS

劇薬
処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号　872431

	承認番号	薬価収載	販売開始
＊12.5μg	22400AMX00391	2012年６月	2012年６月
25μg	22400AMX00055	1998年７月	1998年９月
50μg	22400AMX00056	1965年11月	1964年８月
＊75μg	22400AMX00390	2012年６月	2012年６月
100μg	22400AMX00057	2000年７月	2000年９月

再評価結果	1978年３月

貯　　法：遮光，室温保存
使用期限：外箱等に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
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．］

【組成・性状】

チラーヂンS錠12.5μg	成　分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物		
	含　量	１錠中 レボチロキシンナトリウムとして12.5μg		
	添加物	部分アルファー化デンプン，トウモロコシデンプン，D-マンニトール，三二酸化鉄，その他３成分		
	剤　形	赤色素錠		
	外　形	表	側　面	裏
		TZ 244		12.5
		直径6.5㎜ 厚さ2.4㎜ 重量100mg		
	識別コード	TZ244		
チラーヂンS錠25μg	成　分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物		
	含　量	１錠中 レボチロキシンナトリウムとして25μg		
	添加物	部分アルファー化デンプン，トウモロコシデンプン，D-マンニトール，三二酸化鉄，その他３成分		
	剤　形	淡赤色素錠（割線入り）		
	外　形	表	側　面	裏
		TZ 214		25
		直径6.5㎜ 厚さ2.4㎜ 重量100mg		
	識別コード	TZ214		
チラーヂンS錠50μg	成　分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物		
	含　量	１錠中 レボチロキシンナトリウムとして50μg		
	添加物	部分アルファー化デンプン，トウモロコシデンプン，D-マンニトール，その他３成分		
	剤　形	白色素錠（割線入り）		
	外　形	表	側　面	裏
		TZ 224		50
		直径6.5㎜ 厚さ2.4㎜ 重量100mg		
	識別コード	TZ224		
チラーヂンS錠75μg	成　分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物		
	含　量	１錠中 レボチロキシンナトリウムとして75μg		
	添加物	部分アルファー化デンプン，トウモロコシデンプン，D-マンニトール，黄色三二酸化鉄，その他３成分		
	剤　形	淡黄色素錠		
	外　形	表	側　面	裏
		TZ 254		75
		直径6.5㎜ 厚さ2.4㎜ 重量100mg		
	識別コード	TZ254		
チラーヂンS錠100μg	成　分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物		
	含　量	１錠中 レボチロキシンナトリウムとして100μg		
	添加物	部分アルファー化デンプン，トウモロコシデンプン，D-マンニトール，黄色三二酸化鉄，その他３成分		
	剤　形	黄色素錠		
	外　形	表	側　面	裏
		TZ 234		100
		直径6.5㎜ 厚さ2.4㎜ 重量100mg		
	識別コード	TZ234		

【効能・効果】
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

【用法・用量】
レボチロキシンナトリウムとして通常，成人25～400μgを１日１回経口投与する．
一般に，投与開始量には25～100μg，維持量には100～400μgを投与することが多い．
なお，年齢，症状により適宜増減する．

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 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
［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ので，投与する場合には少量から開始し，通常より長期間をかけて増量し維持量は最小必要量とすること．］
(2) 副腎皮質機能不全，脳下垂体機能不全のある患者
［副腎クリーゼを誘発し，ショック等を起こすことがあるので，副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかってから投与すること．］
(3) 低出生体重児，早産児
［低出生体重児や早産児では，晩期循環不全を起こすことがあるので，児の状態を観察しながら投与すること．］
(4) 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ので，投与する際にはこの点に十分配慮すること．］（「相互作用」の項参照）
(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意
甲状腺機能低下症及び粘液水腫の患者には**少量から投与を開始し**，観察を十分に行い**漸次増量して維持量とする**ことが望ましい．

3. 相互作用
［**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[1] 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．
強心配糖体製剤 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製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製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること．	強心配糖体製剤の吸収率，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	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．
コレスチラミン[2]，コレスチミド，鉄剤[3]，アルミニウム含有制酸剤[4,5]，炭酸カルシウム[6]，炭酸ランタン水和物，セベラマー塩酸塩	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[7]	フェニトイン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．	甲状腺ホルモンの異化を促進すると考えられている．

4. 副　作　用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）．

(1) **重大な副作用**（頻度不明）

1) **狭心症**：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．

2) **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP等の著しい上昇，発熱，倦怠感等を伴う肝機能障害，黄疸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．

3) **副腎クリーゼ**：副腎皮質機能不全，脳下垂体機能不全のある患者では，副腎クリーゼがあらわれることがあるので，副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかってから投与すること．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た場合には適切な処置を行うこと．

4) **晩期循環不全**：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，観察を十分に行い，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．

(2) **重大な副作用（類薬）**（頻度不明）

1) **ショック**：類薬（リオチロニンナトリウム）で，ショックがあらわれることが報告されている．

2) **うっ血性心不全**：類薬（リオチロニンナトリウム）で，うっ血性心不全があらわれることが報告されている．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．

(3) **その他の副作用**

	頻　度　不　明
過　敏　症[注1]	過敏症状
肝　　臓[注2]	肝機能検査値異常〔AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇等〕
循　環　器[注3]	心悸亢進，脈拍増加，不整脈
精神神経系[注3]	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[注3]	嘔吐，下痢，食欲不振
そ　の　他[注3]	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1）発現した場合には投与を中止すること．
注2）発現した場合には減量，休薬等適切な処置を行うこと．
注3）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．

5. 高齢者への投与

高齢者では少量から投与を開始するとともに投与間隔を延長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．
［一般に高齢者では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．］

6. 小児等への投与

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．

7. 過 量 投 与

症　状：「副作用」の項参照

処　置：一度に大量服用した場合には，胃腸からの本剤吸収の抑制（状況に応じ催吐・胃洗浄，コレスチラミンや活性炭の投与等）及び対症療法（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β-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や発熱，低血糖及び体液喪失に対する処置等）を行う．

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）．

【臨 床 成 績】[8]

原発性甲状腺機能低下症患者8例に50μg/日から2週間ごとに50μg/日ずつ増量投与した結果，血中T_3，rT_3，T_4値は次のとおりであり，投与量の増加に伴ってrT_3/T_3比は増加した．

測定項目 / 投与量	T_3（ng/dL）	rT_3（ng/dL）	T_4（μg/dL）
投　与　前	57.5±16.7	≦3.1	2.1±0.6
50μg/日投与後	91.9±15.3	9.6±2.5	4.1±0.8
100μg/日投与後	127.5±10.1	17.8±2.0	6.7±0.7
150μg/日投与後	164.0±12.4	24.6±2.4	8.2±0.5

【薬 効 薬 理】

1. 組織の酸素消費を高め基礎代謝を上昇させる．
（甲状腺機能低下症患者[9,10]，ラット[11～13]）
2. 成長，発育を促進するが，大量では抑制する．（ラット[13,14]）
3. 蛋白同化を促進するが，大量では蛋白異化を起こす．
（甲状腺機能低下症患者[15]，ラット[16,17]）
4. 血中脂質，特にコレステロール量を減少させる．
（甲状腺機能低下症患者[10]，ラット[18]，イヌ[19]）
5. 肝グリコーゲンの分解を促進する．（ラット[20]）
6. 水，電解質の排出を増加させる．
（甲状腺機能低下症患者，健康成人[21]）

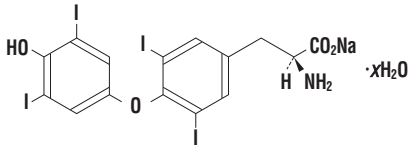
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボチロキシンナトリウム水和物
Levothyroxine Sodium Hydrate［JAN］

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

分子式：$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$

化学構造式：



分子量：798.85(anhydrous)

性　状：微黄白色～淡黄褐色の粉末で，においはない．
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．
光によって徐々に着色する．

【包　　装】

チラーヂンＳ錠12.5μg：　100錠（10錠×10）
　　500錠（10錠×50，バラ）
チラーヂンＳ錠25μg　：　100錠（10錠×10）
　　500錠（10錠×50，バラ）
チラーヂンＳ錠50μg　：　100錠（10錠×10）
　　500錠（10錠×50，バラ）
　　1,000錠（10錠×100）
チラーヂンＳ錠75μg　：　100錠（10錠×10）
　　500錠（10錠×50，バラ）
チラーヂンＳ錠100μg：　100錠（10錠×10）
　　500錠（10錠×50，バラ）

【主要文献】

1）Hansten, P. D.：Drug Intel. Clin. Pharm., **14**：331, 1980
2）Northcutt, R. C. et al.：JAMA, **208**：1857, 1969
3）Campbell, N. R. C. et al.：Ann. Intern. Med., **117**：1010, 1992
4）Sherman, S. I. et al.：Am. J. Med., **96**：531, 1994
5）Liel, Y. et al.：Am. J. Med., **97**：363, 1994
6）Singh, N. et al.：JAMA, **283**：2822, 2000
7）Blackshear, J. L. et al.：Ann. Intern. Med., **99**：341, 1983
8）仁瓶禮之 他：医学のあゆみ, **104**：100, 1978
9）Burack, R. et al.：J. Pharmacol. Exptl. Therap., **176**：212, 1971
10）Hart, F. D. et al.：Brit. Med. J., **1**：512, 1950
11）Barker, S. B. et al.：Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **83**：500, 1953
12）Tata, J. R. et al.：Biochem. J., **86**：408, 1963
13）Hsieh, A. C. L.：J. Endocrinol., **26**：55, 1963
14）Tapp, E.：J. Bone & Joint Surg., **48**：526, 1966
15）Rawson, R. W. et al.：Am. J. Med. Sci., **226**：405, 1953
16）Farthing, C. P. et al.：J. Endocrinol., **21**：83, 1960
17）Michels, R. et al.：Science, **140**：1417, 1963
18）Ellefson, R. D. et al.：Endocrinol., **71**：425, 1962
19）Grande, F. et al.：J. Nutr., **94**：60, 1968
20）Sokoloff, L. et al.：J. Biol. Chem., **236**：795, 1961
21）Byrom, F. B.：Clin. Sci., **1**：273, 1933

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目５番１号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

ASKA

2015年１月 改訂（第８版）
＊2011年２月 改訂

日本標準商品分類番号 872431

承認番号	22100AMX00790
薬価収載	2009年９月
販売開始	1994年12月

劇薬
処方箋医薬品注）

チラーヂンS散0.01%

THYRADIN®-S POWDER

レボチロキシンナトリウム散剤

貯　　法：遮光，室温保存
使用期限：外箱等に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
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．］

【組成・性状】

販売名	チラーヂンS散0.01%
成分	日局 レボチロキシンナトリウム水和物
含量	1g中 レボチロキシンナトリウムとして100μg
添加物	トウモロコシデンプン
剤形	白色散剤

【効能・効果】
乳幼児甲状腺機能低下症

【用法・用量】
通常，乳幼児にはレボチロキシンナトリウムとして１回10μg/kg（本剤100mg/kg）を１日１回経口投与する．
未熟児に対しては１回５μg/kg（本剤50mg/kg）から投与を開始して８日目から１回10μg/kg（本剤100mg/kg）を１日１回経口投与する．
なお，年齢，症状により適宜増減する．

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）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
［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ので，投与する場合には少量から開始し，通常より長期間をかけて増量し維持量は最小必要量とすること．］
（2）副腎皮質機能不全，脳下垂体機能不全のある患者
［副腎クリーゼを誘発し，ショック等を起こすことがあるので，副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかってから投与すること．］
＊（3）低出生体重児，早産児
［低出生体重児や早産児では，晩期循環不全を起こすことがあるので，児の状態を観察しながら投与すること．］
（4）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ので，投与する際にはこの点に十分配慮すること．］（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意
本剤を投与する際には，**少量から投与を開始**し，観察を十分に行い**漸次増量して維持量とする**ことが望ましい．

3. 相互作用
［**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[1] 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．
強心配糖体製剤 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製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製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること．	強心配糖体製剤の吸収率，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．
血糖降下剤 インスリン製剤，スルフォニル尿素系製剤等	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．
＊ コレスチラミン[2]，コレスチミド，鉄剤[3]，アルミニウム含有制酸剤[4,5]，炭酸カルシウム[6]，炭酸ランタン水和物，セベラマー塩酸塩	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[7]	フェニトイン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．	甲状腺ホルモンの異化を促進すると考えられている．

4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）．
（1）**重大な副作用**（頻度不明）
1）**狭心症**：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．
2）**肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP等の著しい上昇，発熱，倦怠感等を伴う肝機能障害，黄疸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．
＊3）**副腎クリーゼ**：副腎皮質機能不全，脳下垂体機能不全のある患者では，副腎クリーゼがあらわれることがあるので，副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかってから投与すること．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た場合には適切な処置を行うこと．
＊4）**晩期循環不全**：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，観察を十分に行い，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．
（2）**重大な副作用（類薬）**（頻度不明）
1）**ショック**：類薬（リオチロニンナトリウム）で，ショックがあらわれることが報告されている．
2）**うっ血性心不全**：類薬（リオチロニンナトリウム）で，うっ血性心不全があらわれることが報告されている．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．

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症[注1]	過敏症状
肝臓[注2]	肝機能検査値異常〔AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，γ-GTP上昇等〕
循環器[注3]	心悸亢進，脈拍増加，不整脈
精神神経系[注3]	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[注3]	嘔吐，下痢，食欲不振
その他[注3]	筋肉痛，体重減少，脱力感，皮膚の潮紅，発汗，発熱，倦怠感

注1) 発現した場合には投与を中止すること．
注2) 発現した場合には減量，休薬等適切な処置を行うこと．
注3) 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．

＊5. 小児等への投与

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．

6. 過量投与

症　状：「副作用」の項参照

処　置：一度に大量服用した場合には，胃腸からの本剤吸収の抑制（状況に応じ催吐・胃洗浄，コレスチラミンや活性炭の投与等）及び対症療法（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β-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や発熱，低血糖及び体液喪失に対する処置等）を行う．

【臨床成績】[8]

1. 臨床効果

(1) **新鮮例**（初回より本剤投与例）
新生児マススクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）患者に本剤を投与した結果，全般改善度では「中等度改善」以上は100%（24/24）であった．

(2) **既治療例**（チラーヂンS錠50投与からの切り替え例）
チラーヂンS 錠50で治療中の幼小児甲状腺機能低下症患者にチラーヂンS 錠50から本剤に替えて投与した結果，全般改善度では「不変」以上97.1%(33/34)(切り替え前のチラーヂンS 錠50が全例有効なので「不変」は「改善」と評価する）であった．

2. 血中ホルモンの変化

（初回より本剤投与例）

項目 / 投与期間	血中濃度 TSH (μU/mL)	T_4 (μg/dL)	T_3 (ng/dL)	遊離T_4 (ng/dL)	遊離T_3 (pg/mL)	TBG (μg/mL)
投与開始時	242.0 ±319.3	5.5 ±3.8	136.2 ±70.0	0.8 ±0.4	3.4 ±1.6	29.1 ±5.3
1週後	42.2 ±67.1	16.0 ±3.9	171.3 ±47.6	2.2 ±0.8	4.2 ±1.3	27.8 ±5.0
2週後	9.0 ±18.8	16.2 ±3.4	170.7 ±45.6	2.4 ±0.7	4.4 ±1.8	27.5 ±5.1
4週後	4.1 ±12.8	16.4 ±4.1	166.5 ±42.0	2.6 ±0.7	4.9 ±1.0	28.2 ±4.3
8週後	1.4 ±2.8	16.7 ±4.8	176.7 ±44.3	2.9 ±1.2	5.5 ±1.1	30.6 ±6.4
12週後	1.3 ±2.7	16.8 ±5.1	184.2 ±43.9	2.7 ±1.0	5.7 ±1.2	32.1 ±7.2

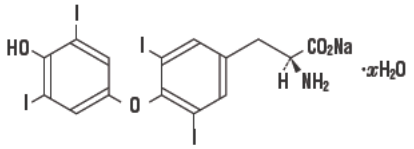
（24例）

【薬効薬理】

1. 組織の酸素消費を高め基礎代謝を上昇させる．
（甲状腺機能低下症患者[9,10]，ラット[11～13]）
2. 成長，発育を促進するが，大量では抑制する．（ラット[13,14]）
3. 蛋白同化を促進するが，大量では蛋白異化を起こす．
（甲状腺機能低下症患者[15]，ラット[16,17]）
4. 血中脂質，特にコレステロール量を減少させる．
（甲状腺機能低下症患者[10]，ラット[18]，イヌ[19]）
5. 肝グリコーゲンの分解を促進する．（ラット[20]）
6. 水，電解質の排出を増加させる．
（甲状腺機能低下症患者，健常人[21]）

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボチロキシンナトリウム水和物
Levothyroxine Sodium Hydrate［JAN］
化学名：Monosodium *O*-(4-hydroxy-3, 5-diiodophenyl)-3, 5-diiodo-L-tyrosinate hydrate
分子式：$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$
化学構造式：



分子量：798.85（anhydrous）
性　状：微黄白色～淡黄褐色の粉末で，においはない．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．光によって徐々に着色する．

【包　装】

チラーヂンS 散 0.01%：100g

【主要文献】

1) Hansten, P. D.：Drug Intel. Clin. Pharm., **14**：331, 1980
2) Northcutt, R. C. et al.：JAMA, **208**：1857, 1969
3) Campbell, N. R. C. et al.：Ann. Intern. Med., **117**：1010, 1992
4) Sherman, S. I. et al.：Am. J. Med., **96**：531, 1994
5) Liel, Y. et al.：Am. J. Med., **97**：363, 1994
6) Singh, N. et al.：JAMA, **283**：2822, 2000
7) Blackshear, J. L. et al.：Ann. Intern. Med., **99**：341, 1983
8) 新美仁男 他：ホルモンと臨床, **41**：897, 1993
9) Burack, R. et al.：J. Pharmacol. Exptl. Therap., **176**：212, 1971
10) Hart, F. D. et al.：Brit. Med. J., **1**：512, 1950
11) Barker, S. B. et al.：Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **83**：500, 1953
12) Tata, J. R. et al.：Biochem. J., **86**：408, 1963
13) Hsieh, A. C. L.：J. Endocrinol., **26**：55, 1963
14) Tapp, E.：J. Bone & Joint Surg., **48**：526, 1966
15) Rawson, R. W. et al.：Am. J. Med. Sci., **226**：405, 1953
16) Farthing, C. P. et al.：J. Endocrinol., **21**：83, 1960
17) Michels, R. et al.：Science, **140**：1417, 1963
18) Ellefson, R. D. et al.：Endocrinol., **71**：425, 1962
19) Grande, F. et al.：J. Nutr., **94**：60, 1968
20) Sokoloff, L. et al.：J. Biol. Chem., **236**：795, 1961
21) Byrom, F. B.：Clin. Sci., **1**：273, 1933

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**2019年６月改訂(第11版)
*2018年７月改訂

甲状腺ホルモン製剤

処方箋医薬品 注1)

日本薬局方 リオチロニンナトリウム錠
5mcg チロナミン® 錠

劇薬　処方箋医薬品 注1)

日本薬局方 リオチロニンナトリウム錠
25mcg チロナミン® 錠
「タケダ」

5mcg. & 25mcg. THYRONAMIN® TABLETS

日本標準商品分類番号　872431

	承認番号	薬価収載	販売開始
5mcg	(36A)677	1963年１月	1961年６月
25mcg	(36A)678	1963年１月	1961年６月

再評価結果　1978年３月

貯　　法：室温保存。開封後も光を遮り保存すること。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
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。]

【組成・性状】

本剤は日本薬局方リオチロニンナトリウム錠である。

	5mcgチロナミン錠	25mcgチロナミン錠
１錠中の有効成分	リオチロニンナトリウム 5μg	リオチロニンナトリウム 25μg
剤　　形	素錠	割線入りの素錠
錠剤の色	白色	
識別コード	△ 228	△ 229
形　　状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面 
直径(mm)	6.6	8.1
厚さ(mm)	2.5	2.8

添加物：D－マンニトール、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン

【効能・効果】

粘液水腫、クレチン症、甲状腺機能低下症（原発性及び下垂体性）、慢性甲状腺炎、甲状腺腫

【用法・用量】

リオチロニンナトリウムとして、通常成人初回量は１日５～25μgとし、１～２週間間隔で少しずつ増量する。
維持量は１日25～75μgとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)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[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ので、投与する必要がある場合には少量から開始し、通常より長期間をかけて増量し、維持量は最少必要量とすること。]

(2)副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者[副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがあるので、副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかってから投与すること。]

(3)糖尿病患者[血糖管理状況が変わることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「相互作用」の項も参照）。]

(4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2.重要な基本的注意

甲状腺機能低下症及び粘液水腫の患者には、**少量から投与を開始**し、観察を十分に行い、**漸次増量して維持量とすることが望ましい。**

なお、本剤は他の甲状腺ホルモン製剤より効果の発現が早く持続が短いので、その点を考慮して投与すること。

3.相互作用

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 ワルファリンカリウム 等	本剤はクマリン系抗凝血剤の作用を増強するおそれがあるので、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依存性凝固因子の異化を促進することが考えられている。
	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	本剤はこれらの作用を増強し、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慎重に投与すること。	甲状腺機能亢進症では心臓のカテコールアミンに対する感受性が増大することが考えられている。
	強心配糖体製剤	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製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製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	吸収、腎排泄、分布容積、血中半減期あるいは心筋の反応性の変化が関与していると考えられている。
	血糖降下剤	血糖降下剤を投与している患者に本剤を投与すると、血糖管理状況が変わるおそれがあるので、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。	甲状腺ホルモンはインスリン分泌、肝での糖新生、末梢組織での糖の取込み等糖代謝系全般にわたって作用し、血糖値を変動（上昇あるいは低下）させることが考えられている。
	コレスチラミン、コレスチミド、鉄剤、アルミニウム含有制酸剤、炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩	同時投与により本剤の吸収が遅延又は減少するおそれがあるので、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。	本剤が左記の薬剤と結合し、腸管吸収が低下することが考えられている。
**	**フェニトイン製剤、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。	これらの薬剤が甲状腺ホルモンの異化を促進することが考えられている。

注1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

**	アミオダロン	アミオダロン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。	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ている。

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1)**重大な副作用**(いずれも頻度不明)

1)ショックがあらわれることがある。

2)**狭心症、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、休薬等の適切な処置を行うこと。

3)AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP等の著しい上昇、発熱、倦怠感等を伴う**肝機能障害、黄疸**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。

4)副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者では、**副腎クリーゼ**があらわれることがあるので、副腎皮質機能不全の改善(副腎皮質ホルモンの補充)を十分にはかってから投与すること。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た場合には適切な処置を行うこと。

(2)**その他の副作用**

	頻度不明
1)**過敏症**[注2)]	**発疹等**
2)**肝　臓**[注2)]	**AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇**
3)**循環器**[注3)]	心悸亢進、脈拍増加、不整脈
4)**精　神　神経系**[注3)]	振戦、不眠、頭痛、めまい、発汗、神経過敏・興奮・不安感・躁うつ等の精神症状
5)**消化器**[注3)]	食欲不振、嘔吐、下痢
6)**その他**[注3)]	筋肉痛、月経障害、体重減少、脱力感、皮膚の潮紅

注2)このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注3)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。

5.高齢者への投与

高齢者に投与する場合は、少量から投与を開始し、通常より長期間をかけて増量し、維持量は最少必要量とするなど注意すること。[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きたすおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.過量投与

症状:「副作用」の項参照

処置:一度に大量服用した場合には、本剤吸収の抑制(状況に応じ催吐・胃洗浄、コレスチラミンや活性炭の投与等)及び対症療法(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β-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や発熱、低血糖及び脱水に対する処置等)を行う。

8.適用上の注意

薬剤交付時:ＰＴＰ包装の薬剤はＰＴＰシートから取り出して服用するよう指導すること。[ＰＴＰシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬効薬理】[1,2)]

1.体温・エネルギー代謝に対する作用

熱産生の増加、基礎代謝率の上昇、酸素消費の増大をもたらし、これらはチトクローム系酵素蛋白質の増加によると考えられている(甲状腺機能低下症患者、ラット)。

2.成長、成熟に対する作用

成長を促進するが、多量ではかえって成長を抑制する。骨、歯の成長にも促進的に作用し骨端線の閉鎖を促す(ラット)。

3.蛋白代謝に対する作用

蛋白質合成促進作用を示す。この作用は、ＲＮＡポリメラーゼの活性の増大、m-ＲＮＡ生成の促進、リボゾームにおける蛋白生成の促進等によるとされている(甲状腺機能低下症患者、ラット)。一方、過量では蛋白分解が合成を上まわるためＮ平衡は負となる。

4.糖質代謝に対する作用

末梢組織での糖利用を高め、肝グリコーゲンの分解を促進して血糖を上昇させる(ラット)。

5.脂質代謝に対する作用

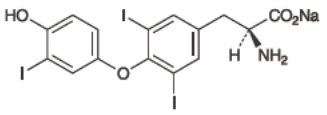
血清コレステロール、中性脂肪、リン脂質、β－リポプロテイン、脂肪酸等の低下作用を示す(甲状腺機能低下症患者、ラット)。

6.水及び電解質代謝に対する作用

組織から血液への水分移動促進による血液量の増加、代謝亢進に伴う循環血液量の増加、糸球体ろ過量の増大等により利尿作用を示す。また、尿中へのNa、Kの排泄を増加させる(甲状腺機能低下症患者、健常人)。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名:リオチロニンナトリウム
(Liothyronine Sodium)〔JAN〕

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

分子式:$C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$

分子量:672.96

性　状:リオチロニンナトリウムは白色～淡褐色の粉末で、においはない。エタノール(95)にやや溶けにくく、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又はアンモニア試液に溶ける。

【包 装】

5mcg錠:100錠(バラ)、1,000錠(10錠×100)

25mcg錠:100錠(バラ)

【主要文献】

1)鈴木光雄:臨床薬理学大系,12:225,1966.

2)長滝重信:新内科学大系,41(内分泌疾患Ⅱ),29,1973.

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目１番１号

フリーダイヤル　0120－566－587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

810-A　①②　D4

チラーヂンS静注液200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.8 添付文書（案）

あすか製薬株式会社

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

ASKA

2019年 月 作成（第1版）

日本標準商品分類番号 872431

甲状腺ホルモン製剤

チラーヂン®S 静注液 200μg

THYRADIN®-S I.V. INJECTION

レボチロキシンナトリウム注射液

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

劇薬
処方箋医薬品注)

貯 法：室温保存
有効期間：1年6箇月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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．］

【組成・性状】

販売名	チラーヂンS静注液200μg
成分	日局レボチロキシンナトリウム水和物
含量	1管（1mL）中，レボチロキシンナトリウムとして200μg含有する．
添加物	水酸化ナトリウム
剤形	アンプル（無色澄明の水性注射液）
pH	9.0～11.0

【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）

＜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，レボチロキシン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

【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，レボチロキシンナトリウムとして，1日目は50～400μgを緩徐に静脈内投与し，2日目以降は50～100μg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，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．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
効能共通
(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（「適用上の注意」の項参照）．
(2)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ンナトリウム経口製剤に切り替えること．
粘液水腫性昏睡
(3)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．500μgを超えたレボチロキシンナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「高齢者への投与」の項参照）．
甲状腺機能低下症
(4)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ので，25μg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，25μg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，T_4は半減期が長く，T_3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（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「高齢者への投与」の項参照）．
(5)本剤投与前にレボチロキシン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ン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，25μg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．

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 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
［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ため，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．］
(2) 副腎皮質機能不全，脳下垂体機能不全のある患者
［副腎クリーゼを誘発し，ショック等を起こすことがあるので，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な場合は，副腎皮質ホルモン製剤の併用も考慮すること．］
(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ので，投与する際にはこの点に十分配慮すること．］（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1)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．

3. 相互作用
(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[1] 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．
強心配糖体製剤 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	強心配糖体製剤の吸収率，分布容積，肝代謝，腎排泄速度等

	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製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製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること．	の増減が関与していると考えられている．
血糖降下剤 インスリン製剤， スルフォニル尿素系製剤 等	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．
コレスチラミン[2]， コレスチミド，鉄剤[3]， アルミニウム含有制酸剤[4),5)]， 炭酸カルシウム[6]， 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[7]， 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．

4. 副　作　用

(1) 重大な副作用

1) **狭心症**（頻度不明）: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．

2) **肝機能障害，黄疸**（頻度不明）：AST，ALT，γ-GTP 等の著しい上昇，発熱，けん怠感等を伴う肝機能障害，黄疸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．

3) **副腎クリーゼ**（頻度不明）:全身けん怠感，血圧低下，尿量低下，呼吸困難等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと．

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，観察を十分に行い，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．

5) **ショック**（頻度不明）: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し，適切な処置を行うこと．

6) **うっ血性心不全**（頻度不明）: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．

(2) その他の副作用

経口剤で発現した副作用

	頻　度　不　明
過　敏　症注1)	過敏症状
肝　　臓注2)	肝機能検査値異常〔AST上昇，ALT上昇，γ-GTP上昇等〕
循　環　器注3)	心悸亢進，脈拍増加，不整脈
精神神経系注3)	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　器注3)	嘔吐，下痢，食欲不振
そ　の　他注3)	筋肉痛，月経障害，体重減少，脱力感，皮膚の潮紅，発汗，発熱，けん怠感

注 1）発現した場合には投与を中止すること．
注 2）発現した場合には減量，休薬等適切な処置を行うこと．
注 3）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．

5. 高齢者への投与

高齢者では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．
[一般に高齢者では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．]

6. 小児等への投与

小児におけるレボチロキシン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，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．

7. 過量投与

症　状:「副作用」の項を参照
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β-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．

8. 適用上の注意

(1) 調製時

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．
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．
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．
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．

(2) 投与時

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．
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 100 mL とし，その 90 mL（レボチロキシンナトリウムとして 180 μg）を約 20 分かけて静脈内投与された．
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．

【薬 物 動 態】

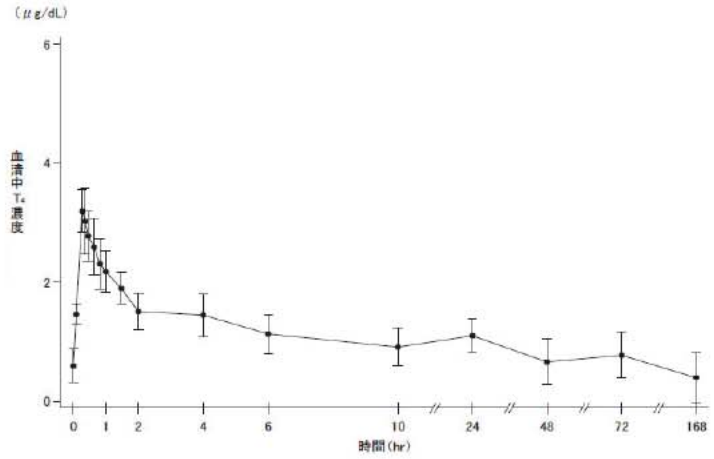
1. 血中濃度

単回投与[8)]

健康成人男性 8 例を対象として，本剤 180μg 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．

$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
174.2 ±62.7	3.23 ±0.40	0.34 ±0.03	65.22 ±31.28

(mean±S D , n=8)



2. 分布

T_4 は血中において殆どが thyroxine-binding globulin, transthyretin 及び albumin と結合しており，ヒトにおける遊離型 T_4 は総 T_4 の 0.02%である[9]．雄性ラットに[^{125}I]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[10]．妊娠ラットに[^{125}I]T_4 を静脈内投与したところ，放射能移行量は胎児の T_4 産生量の 1%に満たなかった[11]．

3. 代謝

ヒト及び動物における T_4 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[12),13)]．

4. 排泄

胆管カニュレーションを施したラット及びイヌに[^{131}I]T_4 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[14),15)]．授乳期ラットに[^{131}I]T_4 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[16)]．

【薬効薬理】

1. 作用機序

レボチロキシンナトリウムは，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[17)]．

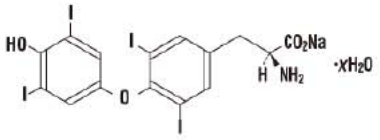
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボチロキシンナトリウム水和物
Levothyroxine Sodium Hydrate［JAN］

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

分子式：$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4 \cdot xH_2O$

化学構造式：



分子量：798.85（anhydrous）

性　状：微黄白色～淡黄褐色の粉末で，においはない．
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．
光によって徐々に着色する．

【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．

【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．

【包　　装】

チラーヂンＳ静注液 200μg：2 管

【主 要 文 献】

1）Hansten,P.D.：Drug Intel.Clin.Pharm. 1980：14：331-334.
2）Northcutt,R.C. et al.：JAMA：1969：208：1857-1861.
3）Campbell,N.R.C.et al.：Ann.Intern.Med. 1992：117：1010-1013.
4）Sherman,S.I. et al.：Am.J.Med. 1994：96：531-535.
5）Liel,Y.et al.：Am.J.Med. 1994：97：363-365.
6）Singh,N. et al.：JAMA 2000：283：2822-2825.
7）Blackshear,J.L. et al.：Ann.Intern.Med. 1983：99：341-342.
8）社内資料：国内臨床薬理試験（2019年x月x日承認，CTD2.x.x）.
9）Schussler GC.：Thyroid. 2000：10(2)：141-149.
10）van Doorn J., et al.：Endocrinology. 1985：117(3)：1201-1208.
11）Dussault JH, et al.：Pediatr Res. 1980：14(3)：228-231.
12）Darras VM, et al.：J Endocrinol. 2012：215(2)：189-206.
13）Wu SY, et al.：Thyroid. 2005：15(8)：943-958.
14）Flock EV, et al.：Endocrinology. 1963：73：442-455.
15）Flock EV, et al.：Biochem J. 1963：84：621-626.
16）Potter GD, et al.：J Biol Chem.1959：234(2)：350-354.
17）Yen PM.：Physiol. Rev. 2001; 81(3)：1097-1142.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください．

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目５番１号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号
販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

あすか製薬株式会社

目次

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠 3
1.8.2.1　効能・効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.3　「使用上の注意」（案）及びその設定根拠 8

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

（1）　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）

（2）　効能・効果の設定根拠

レボチロキシン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チロキシン（T_4）と識別不能となり、同じ生理的作用を示す。レボチロキシン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、国内では経口製剤がチラーヂン®S の販売名で、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・効果で市販されている。

今回申請する注射剤の効能・効果は、甲状腺ホルモンの補充が必要とされる病態のうち、日本甲状腺学会を含む 4 学会から要望された「粘液水腫性昏睡」及び「重症甲状腺機能低下症」をもとに検討した。本剤を必要とする患者には術後で経口投与ができないなど、必ずしも甲状腺機能低下が重度でない場合も含まれることから、効能・効果に「重症」があると必要な患者に本剤が使用できなくなる懸念があるため「重症」を削除することとした。ただし、経口剤の投与が可能な患者に対して安易に注射剤を使用されることのないように「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」を追記することとした。

これら効能・効果に関する有効性及び安全性については、文献的に以下のように確認されている。

1）　有効性

a)　粘液水腫性昏睡（2.7.3 臨床的有効性［粘液水腫性昏睡］）

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、重度で長期にわたる甲状腺ホルモンの欠乏に由来する、ある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。欧米では本疾患の効能・効果を有するレボチロキシンナトリウムの静注製剤が承認・販売され、その経静脈投与による補充療法が文献及び成書等に記載されている。

有効性については、粘液水腫性昏睡患者にレボチロキシンナトリウムの注射剤を投与した事例を報告している文献、粘液水腫性昏睡の標準的な治療法について記載されている国内外の成書、ガイドライン、総説等を引用し、確認した。

粘液水腫性昏睡は生命に関わる病態であり、各報告ではレボチロキシンナトリウムの静脈内投与により致死的な状況にあった患者を生存に至らせることができるかが有効性の重要な指標となる。引用した国内外の公表文献で報告された 43 名のうち、生存例が 28 名（65.1%）、死亡例が 15 名（34.9%）であった。その他の有効性を示す指標は報告ごとに異なるが、バイタルサインの改善や意識の回復などが示されている。

また、国内外の成書、ガイドライン、総説等では、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共に、甲状腺ホルモンの補充があげられている。海外の成書等では、いずれもレボチロキシンナトリウムの静脈内投与が標準的な治療法として記載されている。国内の成書等では、欧米では静脈内投与が標準的に用いられており、治療には静脈内投与が望ましいことや、本邦では注射剤が市販されていないため、試薬をベースに注射剤を作成して使用する事例があることなどについて言及している。

b)　甲状腺機能低下症（2.7.3 臨床的有効性［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）］）

通常、経口製剤によるレボチロキシンナトリウムの補充を受け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、服薬が遵守されているにもかかわらず、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、これらの患者に静脈内投与を行うことで改善が認められた事例が報告されている。また、甲状腺摘出例などで甲状腺ホルモンの補充が必要な患者が経口摂取困難となったときに、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与することにより改善が得られた事例などが報告されている。したがって、以下に示すような甲状腺機能低下症の患者が、本剤の投与対象になると考える。

- 経口剤による治療が奏効しない症例（経口剤のみでは甲状腺機能低下症の重症化が確実）
- 経口摂取・経口投薬が不能な症例（無投薬では甲状腺機能低下症の重症化が確実）
- （甲状腺機能低下症に起因する）腸管浮腫により経口薬の吸収が悪いことが予想される症例
- （甲状腺機能低下症に起因する）胸腹水・心嚢水等が存在し早急な改善が必要な症例

レボチロキシンナトリウムを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投与したときの有効性に関する個々の症例報告について文献的に確認した。

これらの文献で報告された患者は 17 名で、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りながら、レボチロキシンナトリウム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見られなかった患者に対し、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与することにより、T_3 及び T_4 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示されている。

2)　安全性

公表文献で報告されている、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与時に見られた有害事象等の情報を収集すると、合計 75 件の有害事象及び 16 件の死亡が確認された。特に高齢患者又は心疾患の既往がある患者では、心血管系の有害事象の発現を考慮する必要があるが、このリスクは投与開始前及び投与中の慎重な観察の実施と、適切な用量を用いることにより低減することが可能であると考えられた。

なお、市販後の使用経験からは、本剤の安全性に関する新たな問題は示されていない。

詳細は 2.5 及び 2.7 に示す。

1.8.2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

(1)　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、レボチロキシンナトリウムとして、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 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。

(2)　用法・用量の設定根拠

1)　粘液水腫性昏睡

本剤の仏国での粘液水腫性昏睡に対する用法・用量は、成人では 1 日当たり平均 100 μg とされ、初回には 500 μg の投与が推奨されている。しかし、初回用量については、海外でも 100～200 μg の初回用量で生存に至った事例が報告されており、初回用量として 100 μg、200 μg などを推奨用量に含める文献や成書が複数あることから、専門家の間ではより低い初回用量でも有効性が期待できる症例も存在すると認識されていると考えられる。国内では注射剤が市販されていないため、静脈内投与を行った事例は限られているが、本申請に引用した国内の静脈内投与例での最大投与量は 420 μg 及び 25 μg が各 1 例、100 μg が 2 例である。また、日本甲状腺学会が集積した国内の粘液水腫性昏睡の症例に関する調査（ほとんどが静脈内投与以外）での初回用量は 12.5 μg/日から 500 μg/日の範囲であるが、その中央値（Q1, Q3）は 50 μg（25 μg, 138 μg）、生存 20 例では 100 μg（25 μg, 175 μg）であり、大多数の患者では 200 μg 以下の用量が用いられたと考えられる。国内の粘液水腫性昏睡患者に対し、静脈内投与以外の経路で投与した 31 例の文献報告での初回用量は 12.5～500 μg の範囲であるが、500 μg が投与された 2 例を除く 29 例では 300 μg 以

下の用量が用いられている（表 2.7.3-5）。これらのことを考慮すると、国内のほとんどの患者では 400 μg/日までの用量範囲で有効性が得られるものと考えられた。

一方で、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、本剤とは製剤が異なるが、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与製剤が承認されている米国及び加国では初回用量が 300～500 μg とされていることや、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も想定された。しかし、高用量を投与したときに安全性に及ぼす影響について、Hylander らは、治療中の血中 T_3 濃度が高い被験者で死亡率が有意に高かったことを示している。また、Yamamoto らは、甲状腺ホルモン補充療法による治療後の致死的転帰に関連する因子を見出すために文献検索を実施し、粘液水腫性昏睡症例 82 例の情報を収集し、著者らが経験した 5 例も加えた 87 例について検討した結果、500 μg/日以上のレボチロキシンナトリウム又は 75 μg/日以上のリオチロニン投与が治療後 1 ヵ月以内の致死的転帰と有意に関連することを報告している。標準的治療に関する国内外の成書、ガイドライン等でも、これらの報告を踏まえ、初回用量として推奨する用量は 100～500 μg の範囲を示すものが多い。これらのことを考慮すると、500 μg を超える高用量を投与した場合には、致死的な転帰に至るなど、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。Yamamoto らの報告では、レボチロキシンナトリウムの 500 μg/日を投与した後に致死的転帰に至った患者を投与経路別に見ると、経口投与では 5 例中 1 例（20.0%）、静脈内投与では 11 例中 4 例（36.4%）と、静脈内投与でより好ましくない結果であったことが示されており、この相違は経口投与では静脈内投与と比べてバイオアベイラビリティが低いことによるものと考察している。このことから、500 μg/日は経口投与で用いる用量としては妥当な範囲内だとしても、静脈内投与の用量としては過量である可能性があると考えられる。また、一般に高齢者では生理機能が低下しており、レボチロキシンナトリウムを投与すると、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と考えられる。Yamamoto らは、高齢、心疾患の合併と治療後 1 ヵ月以内の致死的転帰が有意に関連することを報告しており、複数の成書、ガイドライン、総説等が高齢者に対する治療の指針について言及している。これらのガイドライン等では、高齢の患者では致死的な転帰に至るリスクが高いとの報告があることを踏まえ、一般的な成人に対する用量よりも低い用量を投与することを推奨する旨が述べられている。具体的な用量について言及しているものは少なく、これらの患者に対して用いられる本剤の用量幅を想定することは困難だが、一般的な成人患者に対する用量と比べて低い用量が用いられることが想定される。

以上を踏まえると、粘液水腫性昏睡における初回用量は個々の患者の状態により個別に決定する必要があり、初回用量は通常 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、血中甲状腺ホルモン濃度等の患者の状態に応じて適宜増減とすることが適切と考えられた。ただし、500 μg/日又はこれを超える用量の投与で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、高用量の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を注意喚起する必要があると考えられた。また、2 日目以後の維持用量については、国内外の使用事例の報告、成書、ガイドライン及び総説論文等でも 100 μg 前後を使用又は推奨している例が多いことから、国内でも海外と同様の用量を設定し、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とすることが妥当だと考えられた。

以上のことから、粘液水腫性昏睡に対する用法・用量は、以下のように設定した。

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 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。

2)　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）

本剤を日本人健康成人男性に投与したときの薬物動態データと、海外で健康成人男性にレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの文献報告で示されている薬物動態データに明確な差異はなく、日本人と外国人における本剤投与時の薬物動態は同様であると考えられる。

本剤の仏国での粘液水腫性昏睡以外の適応に対する用法・用量は、成人では 1 日当たり平均 100 μg から 150 μg とされており、25 μg/日から治療を開始し、必要用量となるまで、おおよそ 1 週間ごとに 25 μg ずつ注意深く漸増することとされている。

しかし、本申請に引用した海外の文献報告では、100～150 μg/日が用いられている事例もある一方で、500 μg を週 2 回、250 μg を週 5 回、288 μg/日などで投与されている事例も見られる。国内の文献報告でも 100～150 μg/日の他に、1 日当たり 10～75 μg などの低用量が用いられた事例や、100～200 μg を週に 1 回、200 μg を 2 週に 1 回、300 μg を 2 週に 1 回など、1 回当たりの投与量を高めにし、投与間隔を空けて投与している事例などがある。これらの報告ではいずれも有効性が示されており、安全性についても大きな問題は見られていないことから、本剤の至適な投与量は個々の患者の背景や病態により異なると考えられる。また、仏国では 25 μg/日から治療を開始し漸増することが推奨されている。経口製剤の国内の添付文書でも、甲状腺機能低下症患者に対しては、甲状腺ホルモン投与による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る副作用発現の懸念から、「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、低用量からの漸増を推奨している。更に、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、レボチロキシン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、レボチロキシン療法を低用量（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。これらのことを踏まえると、本剤を静脈内投与で使用する際にも、初回投与では低用量から開始し、血中ホルモン濃度の変動や臨床症状等の反応をみながら注意深く漸増し、個々の症例ごとに至適だと判断された用量に達した後、その用量を維持する投与方法が望ましいと考えられた。ただし、既に経口投与によるレボチロキシンナトリウムの補充を受け、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などには、経口投与で用いていた用量や本剤の維持用量等を参考に初回の静脈内投与量を決定することが合理的であると考えられる。また、維持用量として用いる用量の目安としては、仏国での用法・用量と同様となるよう、通常 50～150 μg を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とすることが適切であると判断した。

以上のことから、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）に対する用法・用量は、以下のように設定した。

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 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。

1.8.2.3　「使用上の注意」（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1　警告

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意喚起として設定した。
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。］	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

1.8.2.3.3　効能・効果に関連する使用上の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
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、レボチロキシン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	甲状腺機能低下症を目的として本剤を投与する場合に、対象患者が明確となるよう設定した。

1.8.2.3.4　用法・用量に関連する使用上の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
効能共通 (1) 本剤 1 管(1mL)を日局生理食塩液 100 mL で希釈して投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 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ンナトリウム経口製剤に切り替えること。	(1) 本剤を投与する際の希釈溶液と希釈量を明記した。 (2) 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考え、記載した。
粘液水腫性昏睡 (3) 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。500μg を超えたレボチロキシンナトリウムの静脈内投与に関する報告は少ない（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照）。	(3) 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、500μg 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 (4) 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ので、25μg 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、25μg 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、T_4 は半減期が長く、T_3 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照）。	(4) 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。
(5) 本剤投与前にレボチロキシン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ン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、25μg 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.	(5) 本剤投与前に、レボチロキシン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。

1.8.2.3.5　　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
(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 ［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ため、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。］	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
(2) 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者 ［副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがあるので、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な場合は、副腎皮質ホルモン製剤の併用も考慮すること。］	経口製剤（同一成分）を参考に設定した。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。
(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ので、投与する際にはこの点に十分配慮すること。］（「相互作用」の項参照）	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

1.8.2.3.6　　重要な基本的注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
(1) 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。	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。

1.8.2.3.7　　相互作用

（1）　併用禁忌（使用しないこと）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

（2）　併用注意（使用に注意すること）

「使用上の注意」（案）	設定根拠
薬剤名： クマリン系抗凝血剤 　ワルファリンカリウム等 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
薬剤名： 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 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
薬剤名： 強心配糖体製剤 　ジゴキシン、 　ジギトキシン等 臨床症状・措置方法： 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製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製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。 機序・危険因子： 強心配糖体製剤の吸収率、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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
薬剤名： 血糖降下剤 　インスリン製剤、 　スルフォニル尿素系製剤等 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
薬剤名： コレスチラミン、 コレスチミド、 鉄剤、アルミニウム含有制酸剤、 炭酸カルシウム、 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 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
薬剤名： フェニトイン製剤 カルバマゼピン、 フェノバルビタール 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
薬剤名： アミオダロン 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
薬剤名： 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 臨床症状・措置方法： 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。 機序・危険因子： 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ている。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

1.8.2.3.8　副作用

（1）　重大な副作用

「使用上の注意」（案）	設定根拠
1) 狭心症（頻度不明）：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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST、ALT、γ-GTP等の著しい上昇、発熱、けん怠感等を伴う肝機能障害、黄疸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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

「使用上の注意」（案）	設定根拠
3) 副腎クリーゼ（頻度不明）：全身けん怠感、血圧低下、尿量低下、呼吸困難等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
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、観察を十分に行い、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。	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。
5) ショック（頻度不明）：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し、適切な処置を行うこと。	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。
6) うっ血性心不全（頻度不明）：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。	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

「使用上の注意」（案）	設定根拠
経口剤で発現した副作用（頻度不明） 過敏症[注 1)]：過敏症状 肝臓[注 2)]：肝機能検査値異常〔AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇等〕 循環器[注 3)]：心悸亢進、脈拍増加、不整脈 精神神経系[注 3)]：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[注 3)]：嘔吐、下痢、食欲不振 その他[注 3)]：筋肉痛、月経障害、体重減少、脱力感、皮膚の潮紅、発汗、発熱、けん怠感 注 1) 発現した場合には投与を中止すること。 注 2) 発現した場合には減量、休薬等適切な処置を行うこと。 注 3) 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。	経口製剤（同一成分）で発現している副作用を設定した。

1.8.2.3.9　　高齢者への投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
高齢者では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。 ［一般に高齢者では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。］	経口製剤（同一成分）に合わせて設定した。

1.8.2.3.10　　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.11　小児等への投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
小児におけるレボチロキシン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、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。	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。

1.8.2.3.12　臨床検査結果に及ぼす影響

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

1.8.2.3.13　過量投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
症　状：「副作用」の項を参照 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 β-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。	経口製剤（同一成分）の表記を参考に設定した

1.8.2.3.14　適用上の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
(1) 調製時 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。 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。 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。 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。	1) 本剤の治験では、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。 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。 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。 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。
(2) 投与時 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。 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 100 mL とし、その 90 mL（レボチロキシンナトリウムとして 180 μg）を約 20 分かけて静脈内投与された。 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。	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。 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。 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。

1.8.2.3.15　その他の注意

「使用上の注意」（案）	設定根拠
設定しない	

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.9 一般的名称に係る文書

あすか製薬株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3
1.9.1　レボチロキシンナトリウム水和物 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　レボチロキシンナトリウム水和物

（1）　JAN

（日本名）レボチロキシンナトリウム水和物

（英名）Levothyroxine Sodium Hydrate

（2）　INN

Levothyroxine Sodium Hydrate

（3）　化学名

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

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

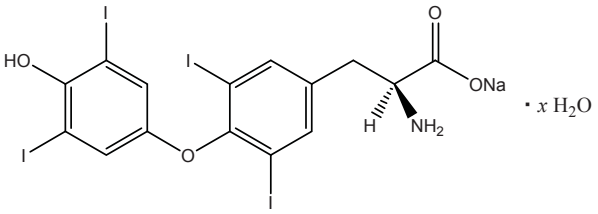
あすか製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	Monosodium *O*-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosinate hydrate（レボチロキシンナトリウム水和物）及びその製剤
構造式	
効能・効果	チラーヂン S 錠 12.5 μg / 25 μg / 50 μg / 75 μg / 100 μg： 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%： 乳幼児甲状腺機能低下症
用法・用量	チラーヂン S 錠 12.5 μg / 25 μg / 50 μg / 75 μg / 100 μg： レボチロキシンナトリウムとして通常、成人 25～400μg を 1 日 1 回経口投与する。 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。 なお、年齢、症状により適宜増減する。チラーヂン S 散 0.01%： チラーヂン S 散 0.01%： 通常、乳幼児にはレボチロキシンナトリウムとして 1 回 10 μg/kg（本剤 100 mg/kg）を 1 日 1 回経口投与する。 未熟児に対しては 1 回 5 μg/kg（本剤 50 mg/kg）から投与を開始して 8 日目から 1 回 10 μg/kg（本剤 100 mg/kg）を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
劇薬等の指定※	原薬：毒薬、　製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：レボチロキシンナトリウム水和物 製剤： チラーヂン S 錠 12.5 μg（1 錠中レボチロキシンナトリウムとして 12.5 μg 含有） チラーヂン S 錠 25 μg（1 錠中レボチロキシンナトリウムとして 25 μg 含有） チラーヂン S 錠 50 μg（1 錠中レボチロキシンナトリウムとして 50 μg 含有） チラーヂン S 錠 75 μg（1 錠中レボチロキシンナトリウムとして 75 μg 含有） チラーヂン S 錠 100 μg（1 錠中レボチロキシンナトリウムとして 100 μg 含有） チラーヂン S 散 0.01%（1g 中レボチロキシンナトリウムとして 100 μg 含有）
会社	あすか製薬（株）　　原体：輸入、製剤：輸入、製造

※別紙参照

チラーヂン S 錠は昭和 39 年の発売品目のため、毒薬・劇薬等の指定審査資料を提出していない。

別紙　「医薬品医療機器等法・薬剤師法 関係法令集 平成30年版」抜粋

別表第三（第二百四条関係）

毒薬

生薬、動植物成分及びそれらの製剤

一　アコニチン、その塩類及びそれらの製剤

二　アトロピン及びその化合物

三　アポモルヒネ及びその塩類

四　アレコリン及びその塩類

五　エメチン及びその塩類

六　オモト配糖体

七　カイソウ配糖体

八　ガランタミン、その塩類及びそれらの製剤

九　カンタリジン及びその化合物

十　コルヒチン及びその塩類

十一　ジギタリス配糖体

十二　スコポラミン及びその化合物

十三　スズラン配糖体

十四　ストリキニーネ及びその塩類

十五　ストロファンツス配糖体

十五の二　セイヨウトチノキ種子より得られたトリテルペン系サポニン混合物及びその製剤。ただし、一個（一丸、一錠、一アンプル、一カプセル又は一包をいう。以下同じ。）中セイヨウトチノキ種子より得られたトリテルペン系サポニン混合物二〇㎎以下を含有する内用剤を除く。

十六　センソ及びその毒成分

十七　チロキシン及びその塩類

十八　ツボクラリン、その化合物及びそれらの製剤

十九　テバイン及びその化合物

十九の二　ドセタキセル及びその製剤

二十　ニコチン、その塩類及びそれらを含有する製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1)　ニコチンとして一〇％以下を含有するもの

(2)　ニコチンとして一枚中七八㎎以下を含有する貼付剤

二十の二　パクリタキセル及びその製剤

二十一　ハズ油

二十二　ヒヨスチアミン及びその化合物

二十三　ピロカルピン及びその塩類

二十四　ピンクリスチン及びその塩類

二十四の二　ビンデシン及びその塩類

二十五　ビンブラスチン及びその塩類

二十六　フイゾスチグミン及びその塩類

二十七　フクジュソウ配糖体

二十八　ふぐ毒成分及びその製剤

二十九　ベラトルムアルカロイド及びその塩類

二十九の二　ボスロプス　アトロクス蛇毒由来のトロンビン様酵素（別名バトロキソビン）及びその製剤。ただし、一㎖中ボスロプス　アトロクス蛇毒由来のトロンビン様酵素一〇バトロキソビン単位以下を含有するものを除く。

三十　ホマトロビン及びその塩類

三十一　モルヒネ及びその化合物。ただし、エチルモルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン及びそれらの塩類を除く。

生物学的製剤及び抗菌性物質製剤

一　アクチノマイシンC及びその製剤。ただし、一バイアル中アクチノマイシンC〇・二㎎力価以下を含有するものを除く。

二　アクチノマイシンD及びその製剤。ただし、一バイアル中アクチノマイシンD〇・五㎎力価以下を含有するものを除く。

二の二　アクラルビシン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一バイアル中アクラルビシンとして二〇㎎力価以下を含有するものを除く。

二の三　(1)　(2S・5S)－(2－デオキシ－β－D－エリスロ－ペントピラノシル)－七・八・九・一〇－テトラヒドロ－六・一一－ジヒドロキシ－五・一二－ナフタセンジオン（別名アムルビシン）及びその塩類

三　アムホテリシンB及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1)　注射剤以外の製剤であつて一錠中又は一㎖中アムホテリシンB一〇〇㎎力価以下を含有するもの

(2)　一g中アムホテリシンB二〇μg以下を含有する体外診断薬

(3)　一㎖中アムホテリシンB一〇μg以下を含有する体外診断薬

(4)　一片中アムホテリシンB五一・二μg以下を含有する体外診断薬

三の二　イダルビシン、その塩類及びそれらの製剤

三の三　A型ボツリヌス毒素及びその製剤

三の四　エピルビシン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一バイアル中エピルビシンとして五〇㎎力価以下を含有するものを除く。

四　クロモマイシンA_3及びその製剤。ただし、一アンプル中クロモマイシンA_3〇・五㎎力価以下を含有するものを除く。

四の二　ジノスタチン　スチマラマー及びその製剤。ただし、一バイアル中ジノスタチン　スチマラマーとして六㎎力価以下を含有するものを除く。

五　ダウノルビシン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一バイアル中ダウノルビシンとして二〇㎎力価以下を含有するものを除く。

六　ドキソルビシン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一バイアル中ドキソルビシンとして五〇㎎力価以下を含有するものを除く。

七　ネオカルチノスタチン及びその製剤。ただし、一アンプル中ネオカルチノスタチン二〇〇〇単位以下を含有するものを除く。

七の二　B型ボツリヌス毒素及びその製剤

七の三　ピラルビシン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一バイアル中ピラルビシンとして三〇㎎力価以下を含有するものを除く。

八　マイトマイシンC及びその製剤。ただし、一個又は一バイアル中マイトマイシンC二㎎力価以下を含有するものを除く。

無機薬品及びその製剤

一　塩化ラジウム(^{226}Ra)及びその製剤。ただし、一バイアル中塩化ラジウム(^{226}Ra)として三・二ng以下を含有するものを除く。

一の二　黄リン及びその製剤

二　シアン化合物及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1)　ベルリン青、黄血塩、赤血塩、ロダン化合物及びそれらの製剤

(2)　シアン銀、シアン水銀又はオキシシアン水銀〇・二％以下を含有する膏剤（硬膏、軟膏、漿剤、パスタ剤又はパップ剤をいう。以下同じ。）

(3)　シアン銀、シアン水銀及びオキシシアン水銀以外のシアン化合物の製剤であつてシアン水素として〇・二％以下を含有するもの

(4)　一片中ニトロプルシドナトリウム三六〇μg以下を含有する体外診断薬

二の二　シスージアンミンジクロロ白金（別名シスプラチン）及びその製剤

三　水銀、その化合物及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1)　朱及びその製剤

(2) (±)-1-[(1-ベンジル-4-ピペリジン)-4-イル]メチル-5,6-ジメトキシインダン-1-オンとして0.456%以下を含有する細粒剤

(3) (±)-1-[(1-ベンジル-4-ピペリジン)-4-イル]メチル-5,6-ジメトキシインダン-1-オンとして0.912%以下を含有するシロップ剤

十二の六　(±)-4-[(2-ベンゾイルオキシ-3-(三級ブチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルインドール（別名ポビンドロール）、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一錠中(±)-4-[(2-ベンゾイルオキシ-3-(三級ブチルアミノ)プロポキシ]-2-メチルインドールとして、1mg以下を含有するものを除く。

十二の七　ホスホノホルム酸（別名ホスカルネット）、その塩類及びそれらの製剤

十三　メタ-ヒドロキシフェニル-トリメチルアンモニウムブロミド-1,1-デカメチレンビスカルバミン酸エステル（別名臭化デメカリウム）及びその製剤

十三の二　3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボキサミド（別名テモゾロミド）及びその製剤

十三の三　4‴-O-メチルジゴキシン（別名メチルジゴキシン）及びその製剤。ただし、一錠中4‴-O-メチルジゴキシン0.1mg以下を含有するものを除く。

十四　1-メチル-3-ヒドロキシピリジニウムブロミド-1,6-ヘキサメチレンビス[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)カルバメート]ジブロミド（別名臭化ジスチグミン）及びその製剤

十四の二　4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-5,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル（別名エスゾピクロン）及びその製剤。ただし、一錠中4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル3mg以下を含有するものを除く。

十四の三　4-(1-メチル-4-ピペリジリデン)-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフェン-10(9H)-オン（別名ケトチフェン）、その塩類及びそれらの製剤。ただし、内用剤、点眼剤及び点鼻剤を除く。

十四の四　(1R)-3-メチル-1-[(2S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキサミド)プロパンアミド]ブチル）ボロン酸（別名ボルテゾミブ）及びその製剤

十五　3-メチル-7-メトキシ-8-(3-メチルアミノメチルフラボン（別名ジメフリン）、その塩類及びそれらの製剤

十六　4-(メトキシカルボニル)-4-[(1-オキソプロピル)フェニルアミノ]ピペリジン-1-プロパン酸メチルエステル（別名レミフェンタニル）及びその塩類

百四十九　N-[(2S)-2-[(モルホリン-4-イル)アセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル]-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-N-((2S)-4-メチル-1-[(2R)-2-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボキサミド）及びその製剤

十四の二　4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル（別名エスゾピクロン）及びその製剤。ただし、一錠中4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル3mg以下を含有するものを除く。

十四の三　4-(1-メチル-4-ピペリジリデン)-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフェン-10(9H)-オン（別名ケトチフェン）、その塩類及びそれらの製剤。ただし、内用剤、点眼剤及び点鼻剤を除く。

十四の四　(1R)-3-メチル-1-[(2S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキサミド)プロパンアミド]ブチル）ボロン酸（別名ボルテゾミブ）及びその製剤

十五　3-メチル-7-メトキシ-8-(3-メチルアミノメチルフラボン（別名ジメフリン）、その塩類及びそれらの製剤

十六　4-(メトキシカルボニル)-4-[(1-オキソプロピル)フェニルアミノ]ピペリジン-1-プロパン酸メチルエステル（別名レミフェンタニル）及びその塩類

百四十九　N-[(2S)-2-[(モルホリン-4-イル)アセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル]-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-N-((2S)-4-メチル-1-[(2R)-2-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボキサミド）及びその製剤

十三の三　4‴-O-メチルジゴキシン（別名メチルジゴキシン）及びその製剤。ただし、一錠中4‴-O-メチルジゴキシン0.1mg以下を含有するものを除く。

十四　1-メチル-3-ヒドロキシピリジニウムブロミド-1,6-ヘキサメチレンビス[3-(1-ベンジル-4-ピペリジル)カルバメート]ジブロミド（別名臭化ジスチグミン）及びその製剤

十四の二　4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル（別名エスゾピクロン）及びその製剤。ただし、一錠中4-メチルピペラジン-1-カルボン酸（5S)-6-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル3mg以下を含有するものを除く。

十四の三　4-(1-メチル-4-ピペリジリデン)-4H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]チオフェン-10(9H)-オン（別名ケトチフェン）、その塩類及びそれらの製剤。ただし、内用剤、点眼剤及び点鼻剤を除く。

十四の四　(1R)-3-メチル-1-[(2S)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキサミド)プロパンアミド]ブチル）ボロン酸（別名ボルテゾミブ）及びその製剤

十五　3-メチル-7-メトキシ-8-(3-メチルアミノメチルフラボン（別名ジメフリン）、その塩類及びそれらの製剤

十六　4-(メトキシカルボニル)-4-[(1-オキソプロピル)フェニルアミノ]ピペリジン-1-プロパン酸メチルエステル（別名レミフェンタニル）及びその塩類

百四十九　N-[(2S)-2-[(モルホリン-4-イル)アセチル)アミノ]-4-フェニルブタノイル]-L-ロイシル-L-フェニルアラニン-N-((2S)-4-メチル-1-[(2R)-2-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[5,1-d][1,2,3,5]テトラジン-8-カルボキサミド）及びその製剤

劇薬

生薬、動植物成分及びそれらの製剤

一　アコニチンを含有する生薬及びその製剤。ただし、注射剤以外の製剤であつて一個中アコニチンとして0.01mg以下を含有するものを除く。

二　アスカリドール、及びそれを含有する製剤。ただし、アスカリドール一〇%以下を含有するもの及び一個中アスカリドール0.1g以下を含有するものを除く。

三　アトロピン、ヒヨスチアミン、スコポラミン又はそれらの化合物を含有する生薬及び製剤。ただし、膏剤、坐剤及びマンダラ葉を含有する燻煙剤並びに注射剤以外の製剤であつて次に掲げるものを除く。

(1) 一個中ロート総アルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド又はダツラ総アルカロイド0.35mg以下を含有するもの

(2) ロート総アルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド又はダツラ総アルカロイド0.02%以下を含有し、かつ、一容器中ロート総アルカロイド、ベラドンナ総アルカロイド又はダツラ総アルカロイド0.35mg以下を含有する外用剤

(3) 一個中ロート総アルカロイドメチルブロミド1mg以下を含有するもの

(4) 一個中ブロム水素酸スコポラミン0.25mg以下を含有するもの

(5) 一個中ブロム水素酸スコポラミン0.2mg以下を含有するもの

(6) 一個中アトロピンメチルブロミド0.02mg以下を含有するもの及びアトロピンメチルブロミド0.08%以下を含有する吸入剤

(7) 一個中スコポラミンメチルブロミド0.9mg以下を含有するもの

(8) 一個中スコポラミンブチルブロミド10mg以下を含有するもの

(9) 一個中ヒヨスチアミンメチルブロミド1mg以下を含有するもの

(10) 一個中ヒヨスチアミン硫酸塩0.25mg以下を含有するもの

(11) 一個中エヌ-メチルスコポラミンメチル硫酸塩1mg以下を含有するもの

(12) 一個中エヌ-(4-ブトキシベンジル)ヒヨスチアミンブロミド（別名臭化ブトロピウム）5mg以下を含有するもの

(13) 一容器中ブロム水素酸スコポラミン0.25mg以下を含有する内用液剤

五　アポモルヒネ又はその塩類を含有する製剤

六　アレコリン又はその塩類の製剤

七　ウスニン酸、その塩類及びそれらの製剤

八　エクゴニン、その化合物並びにそれらを含有する生薬及び製剤

九　エチルモルヒネ、コデイン、ジヒドロコデイン及びそれらの塩類並びにモルヒネ又はその化合物を含有する製剤。ただし、一個中あへん30mg以下を含有する坐剤及び一個中リン酸コデイン、硫酸コデイン又はリン酸ヒドロコデイン一五mg以下を含有するもの並びに一日量中リン酸コデイン、硫酸コデイン又はリン酸ヒドロコデイン50mg以下を含有するシロップ剤又はエリキシル剤を除く。

九の二　エンゴサクアルカロイド、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一錠中エンゴサクアルカロイドとして一五㎎以下を含有するものを除く。
十　オモト配糖体を含有する生薬及び製剤
十一　カイソウ及びカイソウ配糖体を含有する製剤。ただし、シリロシド一〇%以下を含有する殺そ剤を除く。
十二　カイニン酸及びその製剤。ただし、一個中カイニン酸五㎎以下を含有するもの及び一包中カイニン酸二〇㎎以下を含有するものを除く。
十二の二　カルシトニン及びその製剤。ただし、カルシトニン〇・三%以下を含有する体外診断薬を除く。
十三　乾燥甲状腺及び甲状腺ホルモン又はチロキシン若しくはその塩類を含有する製剤。ただし、次に掲げるものを除く。
(1)　一個中乾燥甲状腺二〇㎎以下を含有するもの
(2)　一g中チロキシンとして三二〇ng以下を含有する体外診断薬
(3)　一mL中チロキシンとして四〇〇ng以下を含有する体外診断薬
十四　カンタリス、それを含有する製剤及びカンタリジン又はその化合物を含有する製剤。ただし、カンタリスのクロロホルム抽出物三%以下を含有する膏剤及びカンタリスとして〇・一%以下を含有する液剤を除く。
十五　揮発ガイシ油
十六　ゲルゼミンを含有する生薬及び製剤
十七　ケンゴ子脂及びその製剤。ただし、ケンゴ子脂八%以下を含有する丸剤及び一個中ケンゴ子脂五〇㎎以下を含有するものを除く。
十八　コタルニン及びその塩類
十九　コルヒチン又はその塩類を含有する生薬及び製剤
二十　コロシント実及びその製剤
二十一　サビナ油並びにサビナ油を含有する生薬及び製剤
二十二　サントニン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、一個中サントニンとして五〇㎎以下を含有するもの及び一包中サントニンとして〇・一g以下を含有するものを除く。
二十三　ジギタリス配糖体を含有する生薬及び製剤。ただし、ジギタリス配糖体〇・一%以下を含有する体外診断薬を除く。
二十四　シヨウリク及びその製剤
二十五　スズラン配糖体を含有する生薬及び製剤
二十六　ストリキニーネ又はその塩類を含有する生薬及び製剤。ただし、ストリキニーネとして〇・〇一%以下を含有するもの及びホミカエキス一〇%以下を含有し、かつ、一日量中ホミカエキス三〇〇㎎以下を含有するものを除く。
二十七　ストロファンツス配糖体を含有する生薬及び製剤
二十八　スパルテイン、その塩類及びそれらの製剤
二十八の二　セイヨウトチノキ種子より得られたトリテルペン系サポニン混合物の製剤であつて一個中セイヨウトチノキ種子より得られたトリテルペン系サポニン混合物二〇㎎以下を含有する内用剤
二十九　セファランチン及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。
(1)　一錠中セファランチン一㎎以下を含有するもの
(2)　セファランチン〇・〇二%以下を含有する外用剤
(3)　セファランチン一%以下を含有する散剤
三十　センソ又はその毒成分を含有する製剤。ただし、一日量中センソ五㎎以下を含有するもの及び一錠又は一カプセル中デスアセチルプロタリンとしてプロステロイド〇・一㎎以下を含有するものを除く。
三十の二　タンニン酸及びそれを含有する製剤。ただし、内用剤及び外用剤を除く。
三十一　注射用アルファーキモトリプシン製剤
三十二　注射用すい臓ホルモン製剤
三十三　テバイン又はその化合物の製剤
三十四　トコン及びエメチン又はその塩類を含有する製剤。ただし、トコン一%以下を含有するもの、一個中トコン五〇㎎以下を含有する錠剤及びトコン一〇%以下を含有し、かつ、一日量中トコン六〇㎎以下を含有するものを除く。
三十五　トロパコカイン、その塩類及びそれらの製剤
三十六　ニコチン又はその塩類を含有する製剤であつて次に掲げるもの。ただし、ニコチンとして〇・二%以下を含有する外用剤、一枚中七八㎎以下を含有する貼付剤及び一個中ニコチンとして二㎎以下を含有する咀嚼剤を除く。
(1)　ニコチンとして一〇%以下を含有するもの
三十七　ネオスチグミン、その塩類及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。
(1)　ネオスチグミンとして〇・〇〇五%以下を含有する点眼剤
(2)　ネオスチグミンとして〇・四二%以下を含有する体外診断薬
三十八　バツカクアルカロイド、その誘導体、それらの塩類、バツカク及びそれらを含有する製剤。ただし、(+)―〇―メトキシ―一・六―ジメチルエルゴリン―八β―メタノール　五―ブロモニコチン酸エステル（別名ニセルゴリン）及びその製剤を除く。
三十九　ハズ油を含有する生薬及び製剤
四十　パパベリン及びその塩類
四十一　ハルマラアルカロイド及びその塩類
四十二　ヒドラスチニン、その塩類及びそれらの製剤
四十三　ヒドラスチン、その塩類及びそれらを含有する製剤
四十四　ピロカルピン又はその塩類を含有する生薬及び製剤
四十五　ビンクリスチン又はその塩類の製剤
四十五の二　ビンデシン又はその塩類の製剤
四十六　ビンブラスチン又はその塩類の製剤
四十七　フイソスチグミン又はその塩類を含有する生薬及び製剤。ただし、フイソスチグミンとして〇・〇六%以下を含有する体外診断薬を除く。
四十八　フクジユソウ配糖体を含有する生薬及び製剤
四十九　ブルシン、その塩類及びそれらの製剤
五十　ブルボカプニン及びその塩類
五十一　ブロムカンフル
五十二　ベラトルムアルカロイド又はその塩類を含有する生薬及び製剤
五十二の二　ボスロプス　アトロクス蛇毒由来のトロンビン様酵素（別名バトロキソビン）の製剤であつて一mL中ボスロプス　アトロクス蛇毒由来のトロンビン様酵素一〇バトロキソビン単位以下を含有するもの
五十三　ボドフイル酸、その化合物並びにそれらを含有する生薬及び製剤
五十四　ホマトロピン又はその塩類の製剤
五十五　メンマ根及びその成分を含有する製剤

【追加】

化学名・別名	
構造式	
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・用量（案）	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、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 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：レボチロキシンナトリウム水和物 製剤：チラーヂン S 静注液 200μg［1 管（1 mL）中、レボチロキシンナトリウムとして 200μg 含有］
毒性	急　性　LD_{50}（mg/kg）　経口　皮下　腹腔　静脈 マウス♂♀*1　≧2500 (♂♀)　≧2500 (♂♀)　≧2500 (♂♀)　－ ラット♂♀*1　≧2000 (♂♀)　17 (♂) , 96 (♀)　53 (♂) , 98 (♀)　－ 亜急性　動 物 種 投与期間　投与経路　投 与 量　無毒性量　主な所見 ラット*2　2 週間　静脈　0.01, 0.05 mg/kg　0.01 mg/kg　心臓量増加 ラット*1　2 週間　腹腔　1 mg/kg　－　心肥大 慢　性　動 物 種　投与期間　投与経路　投 与 量　無毒性量　主な所見 ラット*1　20 週間　腹腔　0.2 mg/kg　－　骨塩量低下 *1：原薬で実施、*2：製剤で実施
副作用	①申請資料に引用した文献に記載されている有害事象 有害事象発現率　33/150 =22.0% 有害事象の種類　件数 肺炎　12 尿路感染　5 循環虚脱　4 敗血症　3 低温による損傷　3　等

	②2019 年 1 月 31 日までに集積された市販後の副作用 副作用の種類　　件数 製品保管過誤　　49 疲労　　38 薬効欠如　　33 下痢　　26 悪心　　23　等
会社	あすか製薬（株）　　原体：輸入、製剤：輸入、製造

チラーヂンS静注液200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.12 添付資料一覧

あすか製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書　資料一覧

資料番号	CTD項目名	資料名	実施期間	実施場所	資料の種類
3.2	**データ又は報告書**				
3.2.P	**製剤(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)**				
3.2.P.1	**製剤及び処方(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)**				
3.2.P.1		製剤及び処方（SERB社CTD）			評価
3.2.P.2	**製剤開発の経緯（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.2-1		製剤開発の経緯（SERB社CTD）			評価
3.2.P.2-2		AKP-015-200μg注内の不溶性物質の無機元素分析(試験番号：LEV2PQ[redacted]22）	[redacted]	[redacted]	参考
3.2.P.2-3		AKP-015-200μg注の投与時におけるレボチロキシンナトリウムの析出に関する検討（試験番号：LEV2PQ[redacted]09）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.2-4		AKP-015-200μg注の投与時におけるレボチロキシンナトリウムの析出に関する検討（2）(試験番号：LEV2PQ[redacted]01）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.2-5		AKP-015-200μg注の投与時におけるレボチロキシンナトリウム含量に関する検討（試験番号：LEV2PQ[redacted]18）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.2-6		AKP-015-200μg注の投与時におけるレボチロキシンナトリウム含量に関する検討（2）(試験番号：LEV2PQ[redacted]19）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.2-7		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション（混合液におけるレボチロキシンナトリウムの定量）（試験番号：LEV2PQ[redacted]02）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.2-8		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション（混合液における純度試験（類縁物質））（試験番号：LEV2PQ[redacted]03）	[redacted]	あすか製薬	参考
3.2.P.3	**製造（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.3.1	製造者（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）	製造者（SERB社CTD）			評価
3.2.P.3.2	製造処方（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）	製造処方（SERB社CTD）			評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）	製造工程及びプロセス・コントロール（SERB社CTD）			評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）	重要工程及び重要中間体の管理（SERB社CTD）			評価
3.2.P.3.5	プロセスバリデーション/プロセス評価（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）	プロセスバリデーション/プロセス評価（SERB社CTD）			評価
3.2.P.4	**添加剤の管理（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.4-1		添加剤の管理（SERB社CTD）			評価
3.2.P.4-2		水酸化ナトリウム（ロットB1256582及びロットB1440782）の日局試験（重金属、カリウム、水銀）（試験番号：LEV2PQ[redacted]23）	[redacted]	あすか製薬	評価

資料番号	CTD項目名	資料名	実施期間	実施場所	資料の種類
3.2.P.5	**製剤の管理（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.5.1	**規格及び試験方法（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.5.1		規格及び試験方法(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)		あすか製薬	評価
3.2.P.5.2	**試験方法（分析方法）（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.5.2		試験方法(分析方法)(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)		あすか製薬	評価
3.2.P.5.3	**試験方法（分析方法）のバリデーション（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.5.3-1		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション（確認試験）（試験番号：LEV2PQ[redacted]05）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-2		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション（純度試験（類縁物質））（試験番号：LEV2PQ[redacted]06）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-3		AKP-015-200μg注のエンドトキシン試験における反応干渉因子試験（試験番号：LEV2PQ[redacted]03）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-4		AKP-015-200μg注の無菌試験における手法の適合性（試験番号：LEV2PQ[redacted]02）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-5		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション（定量法）（試験番号：LEV2PQ[redacted]07）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-6		AKP-015-200μg注の不溶性異物検査の検討（試験番号：LEV2PQ[redacted]20）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-7		AKP-015-200μg注の分析法バリデーション［純度試験（元素不純物）］（試験番号：LEV2PQ[redacted]17）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.3-8		試験方法（分析方法）のバリデーション（SERB社CTD）			参考
3.2.P.5.4	**ロット分析（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.5.4-1		AKP-015-200μg注の実測値測定（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]15）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.4-2		AKP-015-200μg注の実測値測定（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]03）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.4-3		AKP-015-200μg注の実測値測定（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]08）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.4-4		AKP-015-200μg注の不溶性異物検査における実測値測定（試験番号：LEV2PQ[redacted]21）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.5	**不純物の特性(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)**				
3.2.P.5.5		ICH M7 in silico解析結果	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.5.5-2		ICH Q3D 報告書（SERB社報告書）			評価
3.2.P.5.6	**規格及び試験方法の妥当性(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)**				
3.2.P.5.6		規格及び試験方法の妥当性(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)		あすか製薬	評価
3.2.P.6	**標準品又は標準物質**				
3.2.P.6		標準品又は標準物質		あすか製薬	評価
3.2.P.7	**容器及び施栓系(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)**				
3.2.P.7		容器及び施栓系（SERB社のCTD）			評価

資料番号	CTD項目名	資料名	実施期間	実施場所	資料の種類
3.2.P.8	**安定性（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.8.1	**安定性のまとめ及び結論（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.8.1		安定性のまとめ及び結論(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)		あすか製薬	評価
3.2.P.8.2	**承認後の安定性試験計画の作成及び実施（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.8.2		承認後の安定性試験計画の作成及び実施(チラーヂンS静注液200μg、注射剤)		あすか製薬	評価
3.2.P.8.3	**安定性データ（チラーヂンS静注液200μg、注射剤）**				
3.2.P.8.3-1		AKP-015-200μg注の40 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]16）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-2		AKP-015-200μg注の40 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]04）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-3		AKP-015-200μg注の40 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]09）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-4		AKP-015-200μg注の30 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]17）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-5		AKP-015-200μg注の30 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]05）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-6		AKP-015-200μg注の30 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]10）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-7		AKP-015-200μg注の25 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]18）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-8		AKP-015-200μg注の25 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]06）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-9		AKP-015-200μg注の25 C保存時の安定性（ロット[redacted]）（試験番号：LEV2PQ[redacted]11）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-10		AKP-015-200μg注の光安定性試験（試験番号：LEV2PQ[redacted]16）	[redacted]	あすか製薬	評価
3.2.P.8.3-11		安定性データ（SERB社CTD）			参考

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書　資料一覧

資料番号	CTD項目名	資料名	実施期間	実施場所	資料の種類
4.2	**試験報告書**				
4.2.3	**毒性試験**				
4.2.3.2	**反復投与毒性試験**				
4.2.3.2		AKP-015 及び不純物　　*類縁物質A の雌ラットにおける2 週間反復静脈内投与毒性試験（試験番号：LEV2GT[redacted]11）	[redacted]	あすか製薬	参考
4.2.3.3	**遺伝毒性試験**				
4.2.3.3.1	In vitro試験	ICH M7 in silico解析結果（L-Thyroxine）	[redacted]	あすか製薬	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

4.3 参考文献

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-1	Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiological Reviews. 2001; 81(3):1097-142.	2.4 2.6.2
4.3-2	Hsieh ACL. The effects of triiodo-L-thyronine and L- thyroxine on the oxygen consumption and body weights of rats fed on a diet containing 0.05% propylthiouracil. J Endocrinol. 1963;26(1):55-63.	2.4 2.6.2
4.3-3	Barker SB, Shwartz HS. Further studies on metabolism of tissues from thyroxine-injected rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;83(3):500-2.	2.4 2.6.2
4.3-4	Bray GA, Goodman HM. Studies on the early effects of thyroid hormones. Endocrinol. 1965;76:323-8.	2.4 2.6.2
4.3-5	Bauman TR, Turner CW. The effect of varying temperatures on the thyroid activity and the survival of rats exposed to cold and treated with L-thyroxine or corticosterone. J Endocrinol. 1967;37(4):355-9.	2.4 2.6.2
4.3-6	Sokoloff L, Kaufman S. Thyroxine stimulation of amino acid incorporation into protein. J Biol Chem. 1961;236(3):795-803.	2.4 2.6.2
4.3-7	Michels R, Cason J, Sokoloff L. Thyroxine: effects on amino acid incorporation into protein in vivo. Science. 1963;140:1417-8.	2.4 2.6.2
4.3-8	Ellefson RD, Mason HL. Effects of thyroid hormone on lipide metabolism in the rat. Endocrinol. 1962;71:425-30.	2.4 2.6.2
4.3-9	Grande F, Schultz AL. Serum lipid responses in dogs to coconut and sunflower oils, before and after thyroidectomy and with thyroid hormone replacement. J Nutr. 1968;94(1):60-70.	2.4 2.6.2
4.3-10	Geel SE, Valcana T, Timiras PS. Effect of neonatal hypothyroidism and of thyroxine on L-[14C]leucine incorporation in protein in vivo and the relationship to ionic levels in the developing brain of the rat. Brain Res. 1967;4(2):143-50.	2.4 2.6.2
4.3-11	Tapp E. The effects of hormones on bone in growing rats. J Bone Joint Surg. 1966;48B(3):526-31.	2.4 2.6.2
4.3-12	Myant NB, Cole LA. Effect of thyroxine on the deposition of phospholipids in the brain in vivo and on the synthesis of phospholipids by brain slices. J Neurochemistry. 1966;13(12):1299-307.	2.4 2.6.2
4.3-13	Schapiro S. Metabolic and maturational effects of thyroxine on the infant rat. Endocrinol. 1966;78(3):527-32.	2.4 2.6.2
4.3-14	Vivanco F, Sanchez-Martin JA, Diaz CJ. Neuronal degeneration, electroencephalographic disturbances and polyserositis in rats produced by iminodipropionitrile and prevented by L-thyroxine. Endocrinol. 1961;69:1111-6.	2.4 2.6.2
4.3-15	Cohen J, Aroesty JM, Rosenfeld MG. Determinants of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in mice. Circ Res. 1966;18(4):388-97.	2.4 2.6.2
4.3-16	Yao J, Eghbali M. Decreased collagen mRNA and regression of cardiac fibrosis in the ventricular myocardium of the tight skin mouse following thyroid hormone treatment. Cardiovasc Res. 1992;26(6):603-7.	2.6.2

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-17	Marriott ML, McNeill JH. Effect of thyroid hormone treatment on responses of the isolated working rat heart. Can J Physiol Pharmacol. 1983;61(11):1382-90.	2.4 2.6.2
4.3-18	Dai DZ, Wang HL, Zhang GQ, He GX, Chen L. Matrix is the site of indirect effects of propranolol on the ion channelopathies in cardiac remodeling by L-thyroxine. J Card Surg. 2002;17(5):439-46.	2.4 2.6.2
4.3-19	Yao J, Eghbali M. Decreased collagen gene expression and absence of fibrosis in thyroid hormone-induced myocardial hypertrophy. Response of cardiac fibroblasts to thyroid hormone in vitro. Circ Res. 1992;71(4):831-9.	2.6.2
4.3-20	Sunagawa M, Yamakawa M, Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Kosugi T. Electrophysiologic characteristics of atrial myocytes in levo-thyroxine-treated rats. Thyroid. 2005;15(1):3-11.	2.4 2.6.2
4.3-21	Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Nadu AP, Almeida J, Vieira RL, Santos RA, et al. Blockage of angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation. Basic Res Cardiol. 2010;105(3):325-35.	2.4 2.6.2
4.3-22	Wang YY, Jiao B, Guo WG, Che HL, Yu ZB. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes. Mol Cell Endocrinol. 2010;320(1-2):67-75.	2.4 2.6.2
4.3-23	Talafih K, Briden KL, Weiss HR. Thyroxine-induced hypertrophy of the rabbit heart. Effect on regional oxygen extraction, flow, and oxygen consumption. Circ Res. 1983;52(3):272-9.	2.4 2.6.2
4.3-24	Parmacek MS, Magid NM, Lesch M, Decker RS, Samarel AM. Cardiac protein synthesis and degradation during thyroxine-induced left ventricular hypertrophy. Am J Physiol. 1986;251(5 Pt 1):C727-36.	2.4 2.6.2
4.3-25	Coleman PS, Parmacek MS, Lesch M, Samarel AM. Protein synthesis and degradation during regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 1989;21(9):911-25.	2.4 2.6.2
4.3-26	Yu Z, Wang T, Xu L, Huang CX. Thyroid hormone increased L-type calcium channel mRNA expression and L-type calcium current of myocytes in rabbits. Biomed Mater Eng. 2012;22(1-3):49-55.	2.4 2.6.2
4.3-27	Weiss HR, Tse J. Myocardial metabolic and functional responses to acetylcholine are altered in thyroxine-induced cardiac hypertrophy. Can J Physiol Pharmacol. 1995;73(6):729-35.	2.4 2.6.2
4.3-28	Bonnin CM, Sparrow MP, Taylor RR. Increased protein synthesis and degradation in the dog heart during thyroxine administration. J Mol Cell Cardiol. 1983;15(4):245-50.	2.6.2
4.3-29	Panciera DL, Keene BW, Mier HC. Administration of levothyroxine to euthyroid dogs does not affect echocardiographic and electrocardiographic measurements. Res Vet Sci. 1992;53(1):130-2.	2.6.2
4.3-30	Hoffman SJ, Vasko-Moser J, Miller WH, Lark MW, Gowen M, Stroup G. Rapid inhibition of thyroxine-induced bone resorption in the rat by an orally active vitronectin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302(1):205-11.	2.4 2.6.2

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-31	Gouveia CH, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. J Bone Miner Res. 1997;12(12):2098-107.	2.4 2.6.2
4.3-32	Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. J Bone Miner Res. 1992;7(10):1227-31.	2.4 2.6.2
4.3-33	Bates PC, Holder AT. The anabolic actions of growth hormone and thyroxine on protein metabolism in Snell dwarf and normal mice. J Endocrinol. 1988;119(1):31-41.	2.6.2
4.3-34	Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. Circulation. 1997 15;96(2): 592-8.	2.6.2 2.6.6
4.3-35	Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, et al. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. Biochem Biophys Res Commun. 2003;308(3): 439-44.	2.6.2
4.3-36	Koibuchi N. Developmental neurotoxicology of environmental chemicals by disruption of thyroid hormone action. Japanese Journal of Animal Psychology. 2011;61(1):15-21.	2.6.2
4.3-37	Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Kase S, Fujita K, Tagawa K, Okazawa H, Nakajima Y, Shibusawa N, Yamada M, Ogawa Y. Mild maternal hypothyroxinemia during pregnancy induces persistent DNA hypermethylation in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene in mouse offspring. Thyroid. 2018;28(3):395-406.	2.6.2
4.3-38	池田 斉. 診断群別臨床検査のガイドライン2003 「甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症」. 2003:107-110.	2.6.2
4.3-39	Nagao H, Imazu T, Hayashi H, Takahashi K, Minato K. Influence of thyroidectomy on thyroxine metabolism and turnover rate in rats. J Endocrinol. 2011;210:117-23.	2.4 2.6.4
4.3-40	岩村 敏, 森 宏美, 桑山 典之, 藤方 明. レボチロキシン・ナトリウムの体内動態（第1報）：甲状腺摘除ラットにおける血漿中T4, T3およびTSH濃度, 蛋白結合性ならびに肝薬物代謝酵素活性. 薬物動態. 1994;9(2):184-200.	2.4 2.6.4
4.3-41	岩村 敏, 森 宏美, 桑山 典之, 藤方 明. レボチロキシン・ナトリウムの体内動態（第2報）：甲状腺摘除イヌにおける血漿中T4, T3およびTSH濃度, 尿中排泄ならびに蛋白結合性. 薬物動態.1994; 9(2):201-23.	2.4 2.6.4
4.3-42	Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. Thyroid. 2000;10(2):141-9.	2.4 2.6.4
4.3-43	van Doorn J, Roelfsema F, van der Heide D. Concentrations of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine at 34 different sites in euthyroid rats as determined by an isotopic equilibrium technique. Endocrinology.1985;117(3):1201-8.	2.4 2.6.4
4.3-44	Dussault JH, Coulombe P. Minimal placental transfer of L-thyroxine (T4) in the rat. Pediatr Res. 1980;14(3):228-31.	2.4 2.6.4
4.3-45	Darras VM, Van Herck SL. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. J Endocrinol. 2012;215(2):189-206.	2.4 2.6.4

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-46	Wu SY, Green WL, Huang WS, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. Thyroid. 2005;15(8):943-58.	2.4 2.6.4
4.3-47	Flock EV, David C, Stobie GH, Owen CA Jr. 3,3',5'-Triiodothyronine and 3,3'-diiodothyronine: Partially deiodinated intermediates in the metabolism of the thyroid hormones. Endocrinology. 1963;73:442-55.	2.4 2.6.4
4.3-48	Flock EV, Bollman JL. The effect of thiouracil on the metabolism of L-thyroxine. Biochem J. 1963;84:621-6.	2.4 2.6.4
4.3-49	Flock EV, Bollman JL, Grindlay JH, Stobie GH. Partial deiodination of L-thyroxine. Endocrinology. 1961;69:626-37.	2.6.4
4.3-50	Potter GD, Tong W, Chaikoff IL. The metabolism of I131-labeled iodine, thyroxine, and triiodothyronine in the mammary gland of the lactating rat. J Biol Chem. 1959;234(2):350-4.	2.4 2.6.4
4.3-51	Jin M, Shimada T, Shintani M, Yokogawa K, Nomura M, Miyamoto K. Long-term levothyroxine treatment decreases the oral bioavailability of cyclosporin A by inducing P-glycoprotein in small intestine. Drug Metab Pharmacokinet. 2005;20(5):324-30.	2.4 2.6.4
4.3-52	Sanford CF, Griffin EE, Wildenthal K. Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in rats. Circ Res. 1978;43(5):688-94.	2.4 2.6.6
4.3-53	Wiktorska JA, Lewinski A, Sewerynek E. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates induced by thyrotoxicosis in rats. Neuro Endocrinol Lett. 2005;26(6):704-8.	2.6.6
4.3-54	Suwanwalaikorn S, Ongphiphadhanakul B, Braverman LE, Baran DT. Differential responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive L-thyroxine administration in adult rats. Eur J Endocrinol. 1996;134(5):655-9.	2.4 2.6.6
4.3-55	Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, Sivrikaya A, Aydin L. Effects of hyperthyroidism induced by L-thyroxin administration on lipid peroxidation in various rat tissues. Acta Biol Hung. 2006;57(2):157-63.	2.6.6
4.3-56	Subudhi U, Das K, Paital B, Bhanja S, Chainy GB. Alleviation of enhanced oxidative stress and oxygen consumption of L-thyroxine induced hyperthyroid rat liver mitochondria by vitamin E and curcumin. Chem Biol Interact. 2008;173(2):105-14.	2.4 2.6.6
4.3-57	Messarah M, Boulakoud MS, Boumendjel A, Abdennour C, El Feki A. The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats. C R Biol. 2007;330(2):107-12.	2.4 2.6.6
4.3-58	Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, et al. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. Exp Toxicol Pathol. 2010;62(3):301-10.	2.4 2.6.6
4.3-59	Berg BN. Effect of thyroxine on spontaneous nephrosis in the rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121(1):198-203.	2.4 2.6.6
4.3-60	Sandler G, Wilson GM. The Production of cardiac hypertrophy by thyroxine in the rat. Q J Exp Physiol coqn Med Sci. 1959;44:282-9.	2.4 2.6.6

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-61	Djelić N, Spremo-Potparevic B, Bajic V, Djelic D. Sister chromatid exchange and micronuclei in human peripheral blood lymphocytes treated with thyroxine in vitro. Mutat Res. 2006;604(1-2):1-7.	2.4 2.6.6
4.3-62	Raut YS, Bhartiya US, Kand P, Hawaldar RW, Asopa, RV, Joseph LJ, Rajan MGR. Effect of L-Thyroxine on micronuclei frequency in peripheral blood in clinical and experimental conditions. Ind J Clin Biochem. 2016;31:99-103.	2.4 2.6.6
4.3-63	Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Okuda S, Taniguchi H. Enhancement by thyroxine of experimental carcinogenesis induced in rat colon by azoxymethane. Int J Cancer. 1992;5: 974-6.	2.4 2.6.6
4.3-64	Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Yamamoto R, Taniguchi H. Enhancement by thyroxine of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. Br J Cancer. 1993;68(3): 515-8.	2.4 2.6.6
4.3-65	Rosato RR, Gimenez MS, Jahn G. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. Acta Endocrinol (Copenh). 1992;127(6):547-54.	2.4 2.6.6
4.3-66	Schultze AB, Noonan J. Thyroxine administration and reproduction in rats. J Anim Sci. 1979;30(5):774-6.	2.4 2.6.6
4.3-67	Schneider G, Kopach K, Ohanian H, Bonnefond V, Mittler JC, Ertel NH. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis during hyperthyroidism in the rat. Endocrinology. 1979;105(3):674-9.	2.4 2.6.6
4.3-68	Aruldhas MM, Valivullah HM, Srinivasan N, Govindarajulu P. Role of thyroid on testicular lipids in prepubertal, pubertal and adult rats. Biochim Biophys Acta. 1986;881(3):462-9.	2.4 2.6.6
4.3-69	Asker ME, Hassan WA, El-Kashlan AM. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats. Andrologia. 2015; 47(6):644-54.	2.4 2.6.6
4.3-70	Jiang JY, Umezu M, Sato E. Characteristics of infertility and the improvement of fertility by thyroxine treatment in adult male hypothyroid rdw rats. Biol Reprod. 2000; 63(6):1637-41.	2.4 2.6.6
4.3-71	Howland BE, Ibrahim EA. Hyperthyroidism and gonadotropin secretion in male and female rats. Experientia. 1973;29(11):1398-9.	2.6.6
4.3-72	Spencer GSG, Robinson GM. Stimulation of placental, fetal and neonatal growth by thyroxine administration to pregnant rats. J Endocrinol. 1993(139): 275-279.	2.4 2.6.6
4.3-73	Devaskar UP, Devaskar SU, Sadiq HF, Chechani V. Ontogeny of Plasma-Free Thyroxine and Triiodothyronine Concentrations during the Perinatal Period and Maternofetal Transfer of Thyroid Hormones in the Rabbit. Dev Pharmacol Ther. 1986(9): 115-123.	2.4 2.6.6
4.3-74	Gellert RJ, Bakke JL, Lawrence NL. Delayed vaginal opening in the rat following pharmacologic doses of T4 administered during the neonatal period. J Lab Clin Med. 1971;77(3):410-6.	2.4 2.6.6

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-75	Yilmazer-Hanke DM, Hantsch M, Hanke J, Schulz C, Faber-Zuschratter H, Schwegler H. Neonatal thyroxine treatment: changes in the number of corticotropin-releasing-factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY) containing neurons and density of tyrosine hydroxylase positive fibers (TH) in the amygdala correlate with anxiety-related behavior of wistar rats. Neuroscience. 2004;124(2):283-97.	2.4 2.6.6
4.3-76	Ikeda R, Aiyama S, Redman RS. Effects of Exogenous Thyroid Hormone on the Postnatal Morphogenesis of the Rat Parotid Gland. Anat Rec. 2007(291): 94–104.	2.4 2.6.6
4.3-77	Schapiro S. Some physiological, biochemical, and behavioral consequences of neonatal hormone administration: cortisol and thyroxine. Gen Comp Endocrinol. 1968;10(2):214-28.	2.4 2.6.6
4.3-78	Mutapcic L, Wren SM, Leske DA, Fautsch MP, Holmes JM. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. Curr Eye Res. 2005;30(12):1035-40.	2.6.6
4.3-79	Best MM, Duncan CH. Accelerated maturation and persistent growth impairment in the rat resulting from thyroxine administration in the neonatal period. J Lab Clin Med. 1969;73(1):135-43.	2.4 2.6.6
4.3-80	Pascual-Leone AM, Besa E, Hervas F, Escriva F, Alvarez C. Effects of L-thyroxine treatment on pituitary GH content of adult rats with neonatal thyrotoxicosis. Acta Endocrinol (Copenh). 1983;104(3):340-4.	2.6.6
4.3-81	Dahmani-Said S, Hamouli-Said Z, Kamel A, Hadj-Bekkouche F. Effects of thyroxine treatment during lactation on the testicular function of rats across different agesFolia Histochemica et Cytobiologica. 2013(51): 107-114.	2.6.6
4.3-82	Bakke JL, Lawrence NL, Robinson S, Bennett J. Endocrine Studies in the UntreatedF1 and F2 Progeny of Rats Treated Neonatally with Thyroxine. Biol. Neonate. 1977(31): 71-83.	2.4 2.6.6
4.3-83	Lu L, Yu X, Teng W, Shan Z. Treatment with levothyroxine in pregnant rats with subclinical hypothyroidism improves cell migration in the developing brain of the progeny. J Endocrinol Invest. 2012;35(5):490-6.	2.4 2.6.6
4.3-84	EMEA, 1998, Committee for veterinary medicinal products 3,5-Diiodo-L-tyrosine summary report (EMEA/MRL/320/97-FINAL)	2.4 2.6.6
4.3-85	Natsume H, Sasaki S, Kitagawa M, Kashiwabara Y, Matsushita A, Nakano K, et al. Beta-catenin/Tcf-1-mediated transactivation of cyclin D1 promoter is negatively regulated by thyroid hormone. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 309(2):408-13.	2.6.6
4.3-86	Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Gruber SB. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2010; 102(8): 568-72.	2.6.6
4.3-87	Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010; 31(5): 702-55.	2.4 2.6.6
4.3-88	Hare JE, Morrow CMK, Caldwell J, Lloyd WE. Safety of orally administered, USP-compliant levothyroxine sodium tablets in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2018;41(2):254-65.	2.4 2.6.2

資料番号	資料名	引用箇所
4.3-89	Ali ER. Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders. Egypt J Bronchol. 2016;10(3):337-47.	2.6.2
4.3-90	Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinos N, Bouros D. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. Chest. 1992;102(1):189-94.	2.6.2

第5部（モジュール5）臨床試験報告書及び関連文書　資料一覧

資料番号	CTD項目名	資料名	実施期間	実施場所	資料の種類
5.2	全臨床試験一覧表				評価
5.3	**臨床試験報告書**				
5.3.1	**生物薬剤学試験報告書**				
5.3.1.4	**生物学的及び理化学的分析法検討報告書**				
5.3.1.4		ヒト血清中チロキシン濃度測定法のバリデーション（試験番号：LEV5RM[redacted]01）	[redacted]	[redacted]	評価
5.3.3	**臨床薬物動態（PK）試験報告書**				
5.3.3.1	**健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書**				
5.3.3.1-1		AKP-015臨床薬理試験-単回静脈内投与-治験総括報告書（AKP-015/1-B）	[redacted]	[redacted]	評価
5.3.3.1-2		レボチロキシンナトリウム注射剤の薬物動態に関する、既承認経口製剤との比較及び甲状腺ホルモンの生理的血中濃度との比較考察	[redacted]	あすか製薬	評価
5.3.6	**市販後の使用経験に関する報告書**				
5.3.6-1		PSUR(2007-2011)			参考
5.3.6-2		PSUR(2011-2012)			参考
5.3.6-3		PSUR(2012-2016)			参考
5.3.6-4		PSUR(2016-2019)			参考

5.4 参考文献

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-1	レボチロキシンナトリウム錠. 日本薬剤師研修センター 編. STANDARD 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集〔薬効別〕中巻. じほう; 2000. p1307-23.	2.5 2.7.4
5.4-2	田中 祐司, 白石 美絵乃, 大野 洋介, 山本 頼綱. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針. 日本甲状腺学会雑誌. 2013;4(1):47-52.	2.5 2.7.3
5.4-3	白石 美絵乃, 田中 祐司. 6. 粘液水腫性昏睡. 田上 哲也, 西川 光重, 伊藤 公一, 成瀬 光栄 編. 甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第2版. 診断と治療社（東京）; 2014. P.109-111.	2.5 2.7.3
5.4-4	未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解. III-(1)-80. https://www mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/kigyou80.pdf	2.5
5.4-5	Maxon HR, Ritschel WA, Volle CP, Eldon MA, Chen IW, Fernandez MF, et al. Pilot study on the absolute and relative bioavailability of synthroid and levothroid, two brands of sodium levothyroxine. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983;21(8):379-82.	2.5 2.7.2 2.7.4
5.4-6	Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. Ann Intern Med. 1972;77(4):549-55.	2.5 2.7.2 2.7.3 2.7.4
5.4-7	Arlot S, Debussche X, Lalau JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichaud J, et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. Intensive Care Med. 1991;17:16-8.	2.5 2.7.2 2.7.3 2.7.4
5.4-8	Sterling K, Chodos RB. Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyrotoxicosis, and hypermetabolism without endocrine disease. J Clin Invest. 1956;35(7):806-13.	2.5 2.7.2 2.7.4
5.4-9	Nicoloff JT, Low JC, Dussault JH, Fisher DA. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. J Clin Invest. 1972;51:473-83.	2.5 2.7.2 2.7.4
5.4-10	Ladenson PW, Goldenheim PD, Cooper DS, Miller MA, Ridgway EC. Early peripheral responses to intravenous L-thyroxine in primary hypothyroidism. Am J Med. 1982;73:467-74.	2.5 2.7.2 2.7.4
5.4-11	Westholm DE, Salo DR, Viken KJ, Rumbley JN, Anderson GW. The blood-brain barrier thyroxine transporter organic anion-transporting polypeptide 1c1 displays atypical transport kinetics. Endocrinology. 2009;150:5153-62.	2.5 2.7.2
5.4-12	Bernus I, Mitchell AM, Manley SW, Mortimer RH. Lack of membrane transport of L-thyroxine sulphate in the human choriocarcinoma cell line, JAr. Placenta. 2000;21:283-5.	2.5 2.7.2
5.4-13	Holvey DN, Goodner CJ, Nicoloff JT, Dowling JT. Treatment of Myxedema Coma with Intravenous Thyroxine. Arch Intern Med. 1964;113:89-96.	2.5 2.7.3 2.7.4

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-14	Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. J Endocrinol. 2004;180(2):347-50.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-15	Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. Crit Care. 2008;12(1):R1.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-16	Hylander B, Rosenqvist U. Treatment of myxoedema coma-factors associated with fatal outcome. Acta Endocrinol (Copenh) 1985;108(1):65-71.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-17	Bacci V, Schussler GC, Bhogal RS, Carter AC. Cardiac arrest after intravenous administration of levothyroxine. JAMA. 1981;245(9):920.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-18	James R, James J, Vij AS, Vij KK. Postoperative myxoedema coma. BMJ Case Rep 2014 Feb 13;2014. pii: bcr2013010066. doi: 10.1136/bcr-2013-010066.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-19	Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Dalldorf FG, Utiger RD, Foster JR. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. Am J Med. 1984;77:751-4.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-20	Olsen CG. Myxoedema coma in the elderly. J Am Board Fam Pract. 1995;8(5):376-83.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-21	Yu CH, Stovel R, Fox S. Chorea - An unusual manifestation in a woman recovering from myxedema coma. Endocr Pract. 2012;18:e43-8.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-22	Rawson RW, Rall JE, Pearson OH, Robbins J, Poppell HF, West CD. l-Triiodothyronine versus l-thyroxine; a comparison of their metabolic effects in human myxedema. Am J Med Sci. 1953;226(4):405-11.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-23	Schutt-Aine JC. Hypothyroid myxedema and hyponatremia in an eight-year-old child: a case report. J Natl Med Assoc. 1980;72(7):705-8.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-24	Thompson MD, Henry RK. Myxedema coma secondary to central hypothyroidism: a rare but real cause of altered mental status in pediatrics. Horm Res Paediatr. 2017;87(5);350-3.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-25	高澤 一男, 樋野 真実, 橋本 尚子, 犬島 浩一, 北崎 和久, 津田 政広, 他. 骨折を契機に発見された粘液水腫性昏睡の一症例. CLINICAL CALCIUM. 2001;11(2):72-6.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-26	岡本 健太郎, 川島 彰透, 天野 綾, 山田 倫子, 山田 豪, 村部 浩之, 他. P1-5-1 院内調整levothyroxine Na静注製剤（静注用L-T4）を急性期に使用し良好な経過を辿った粘液水腫性昏睡の3症例. 日本内分泌学会雑誌. 2015; 91(2) Suppl: 86.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-27	Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. Thyroid. 1999;9(12):1167-74.	2.5 2.7.3

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-28	笠井 貴久男, 平岩 哲也, 田中 祐司, 山本 智英, 伊藤 光泰. 4. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成23年度分担研究報告書 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成に関する研究（第4報）. 森 昌朋 編. 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. p.24-25.	2.5 2.7.3
5.4-29	村雲 雅志, 熊谷 章, 鈴木 信, 前野 七門. 粘液水腫性昏睡を呈した原発性アミロイドーシス-CAPDとホルモン補充療法が奏効した1例-. 透析会誌. 1991;24(2):191-4.	2.5 2.7.3
5.4-30	佐藤 公司, 坂口 国隆, 金井 正男, 村田 貞史, 岡 敬三, 鴨井 博. S状結腸軸捻転症術後に粘液水腫昏睡による呼吸不全を呈した1例. 日臨外医会誌. 1992;53(9):2176-80.	2.5 2.7.3
5.4-31	鈴木 潤, 石田 明彦, 野城 宏夫, 高橋 正樹, 秋保 直樹, 山陰 敬, 他. 粘液水腫による昏睡の1例. 仙台市立病院医誌. 1993;13:63-7.	2.5 2.7.3
5.4-32	小牧 卓司, 杉本 美雪, 三浦 清. 159 左上肢蜂窩織炎と共に発症した、糖尿病合併粘液水腫昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌.1993;69(8):752.	2.5 2.7.3
5.4-33	藤吉 朗, 山本 智英. 少量からの甲状腺ホルモン補充にて治療し得た粘液水腫昏睡の2症例. 日救急医会誌. 2000;11:22-6.	2.5 2.7.3
5.4-34	松本 幸子, 原 健二, 中野 智紀, 伊藤 啓司, 末次 麻里子, 中町 隆史, 他. P-A1-1 右下腿蜂窩織炎を契機に粘液水腫性昏睡をきたしたと考えられる橋本病の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2008;84(2):418.	2.5 2.7.3
5.4-35	児玉 章子, 山田 周, 原田 正公, 市原 ゆかり, 吉岡 明子, 豊永 哲至, 他. 18. 歯肉炎を契機に粘液水腫昏睡に至った一症例. 日本内分泌学会雑誌.2008;83(4):863.	2.5 2.7.3
5.4-36	柴田 みゆき, 安田 詩奈子, 岡嵜 裕子, 萩本 繁, 川喜田 節代. P-173 救命し得た粘液水腫性昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2010;86(1):129.	2.5 2.7.3
5.4-37	鳥本 桂一, 岡田 洋右, 新生 忠司 , 山本 直 , 瓜生 康平 , 田中 良哉. O2-6-20 心アミロイドーシスを合併した甲状腺アミロイドーシスによる粘液水腫性昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2011;87(1):278.	2.5 2.7.3
5.4-38	山岡 博之, 西 理宏, 若崎 久生, 下村 裕子, 中野 好夫, 古田 浩人, 他. P1-6-7 粘液水腫昏睡の経過中に副腎皮質機能低下症が顕在化した1例. 日本内分泌学会雑誌. 2011;87(1):310.	2.5 2.7.3
5.4-39	木田 明彦, 河原 利夫, 大浜 多鶴子, 石倉 和秀, 臼田 里香. 入院治療後に粘液水腫性昏睡の悪化を認めた1例. 内科. 2011;107(2):361-3.	2.5 2.7.3
5.4-40	寺崎 道重, 伴 良行, 原 賀子, 福井 智康, 平野 勉. 意識障害、低血糖、低体温、全身浮腫で救急搬送された粘液水腫性昏睡の1例. 日本甲状腺学会雑誌. 2012;3(2):123-6.	2.5 2.7.3
5.4-41	山下 貴史, 簾谷 雄二, 五十嵐 修太, 小松 弥郷. P2-02-12 初診時ACTH 低値を示した粘液水腫性昏睡の1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2012;88(2):526.	2.5 2.7.3
5.4-42	松澤 和彦, 伊澤 正一郎, 寺岡 麻梨, 平松 俊紀, 大倉 裕子, 大倉 毅, 他. P2-02-11 著明なCO2 ナルコーシスを呈し、甲状腺機能正常化後も2型呼吸不全が遷延した粘液水腫性昏睡の1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2012;88(2):526.	2.5 2.7.3

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-43	北村 倫子, 徳田 八大, 越智 史浩, 楠 宜樹, 村井 一樹, 美内 雅之, 他. 早期の診断で救命しえた粘液水腫性昏睡の1例. 日本内科学会雑誌. 2012;101(4):1066-8.	2.5 2.7.3
5.4-44	森田 亮, 伊藤 利香, 井門 京子, 九島 秀樹, 友安 雅子, 福井 智康, 他. P2-051 L-T4 製剤の単独投与で改善をみた重症粘液水腫性昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2013;89(2):497.	2.5 2.7.3
5.4-45	橋田 哲, 末丸 大悟, 石塚 高広, 上原 豊, 中村 保子. P2-054 潜在性甲状腺機能低下の所見を呈した粘液水腫性昏睡の1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2013;89(2):498.	2.5 2.7.3
5.4-46	畠山 淳司, 中野 実, 武居 哲洋, 中村 光伸, 宮崎 大, 雨宮 優, 他. 坐剤によるレボチロキシン投与が有効であった粘液水腫性昏睡の1例. 日集中医誌. 2013;20:655-6.	2.5 2.7.3
5.4-47	本田 彬, 小谷野 肇. 著明な胸腹水貯留を認めた粘液水腫性昏睡の1例. 順天堂醫事雑誌. 2013;59:443-5.	2.5 2.7.3
5.4-48	石川 広明, 安井 香奈子, 桶田 善彦, 野村 誠, 渡辺 武士, 三上 裕嗣, 他. 粘液水腫性昏睡を合併した橋本脳症の1 例. 日内会誌. 2013;102:969-71.	2.5 2.7.3
5.4-49	鈴木 馨, 庄司 紘史, 小西 淳二, 本馬 徳人, 大森 啓子. 粘液水腫性昏睡2例で観察された不随意運動（バリズム）について. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2013;36(6):565-72.	2.5 2.7.3
5.4-50	男澤 悠貴, 真下 大和, 内野 卓也, 根本 かおり, 高橋 諭, 村上 舞子, 他. P1-048 中等量T4 に少量T3 を併用・経鼻胃管投与することで救命しえた粘液水腫性昏睡・高齢女性の2 症例. 日本内分泌学会雑誌. 2014;90(2):518.	2.5 2.7.3
5.4-51	向井 元裕, 北山 啓太, 安藤 晴光, 切士 博文, 待井 隆志, 山本 康久. P1-052 徐脈、低体温、意識障害を主訴とし、粘液水腫性昏睡と診断した一例. 日本内分泌学会雑誌. 2014;90(2):519.	2.5 2.7.3
5.4-52	渡邉 琢也, 小澤 厚志, 錦戸 彩加, 渋沢 信行, 登丸 琢也, 石井 角保, 他. P1-059 菌状息肉症に併発した粘液水腫性昏睡の一剖検例. 日本内分泌学会雑誌. 2014;90(2):520.	2.5 2.7.3
5.4-53	藤田 寛子, 佐藤 香織, 財部 大輔, 向井 智彦. P2-7-1 肺炎・膵炎合併し粘液水腫性昏睡を呈したlatent hypothyroidismの一例.日本内分泌学会雑誌. 2014;90(1):340.	2.5 2.7.3
5.4-54	香宗我部知子, 永田 友香, 佐藤 文紀, 櫻田 麻耶, 西田 賢司, 辻野 元祥, 他. P2-9-1 死亡時画像診断（Ai）， 病理解剖を実施した， 敗血症を併発した粘液水腫性昏睡の1例. 日本内分泌学会雑誌. 2016;92(1):270.	2.5 2.7.3
5.4-55	吉川 雄一郎, 小野寺 晴子, 岡野 義英, 服部 一哉, 江藤 陽子, 岡村 ゆか里, 他. P1-6-7 寒冷曝露と肺炎を誘因として発症し救命し得た男性高齢者の粘液水腫性昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2017;93(4):1142.	2.5 2.7.3
5.4-56	上田 一裕, 吉藤 真梨子, 岡﨑 美香子, 渡邉 保子, 清田 篤志, 尾﨑 信暁. P1-6-8 集中治療にて救命しえた粘液水腫性昏睡の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2017;93(4):1142.	2.5 2.7.3
5.4-57	竹本 有里, 安田 哲行, 入江 陽子, 片岡 隆太郎, 大楠 崇浩, 山本 裕一, 他. P1-6-9 集学的治療により救命しえた粘液水腫性昏睡の1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2017;93(4):1142.	2.5 2.7.3

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-58	Ono Y, Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017;27(3):117-122.	2.5 2.7.3
5.4-59	Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. Crit Care Med. 1992 Feb;20(2):276-91.	2.5 2.7.3
5.4-60	Tsitouras PD. Myxedema coma. Clin Geriatr Med. 1995 May;11(2):251-8.	2.5 2.7.3
5.4-61	Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2000 Dec 1;62(11):2485-90.	2.5 2.7.3
5.4-62	Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. Rev Endocr Metab Disord. 2003;4(2):137-41.	2.5 2.7.3
5.4-63	Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med. 2007;22(4):224-31.	2.5 2.7.3
5.4-64	Brent GA, Davies TF. Chapter 13 hypothyroidism and Thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. editors. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. p.433.	2.5 2.7.3
5.4-65	Jameson JL, Anthony PW. Chapter 341 Disorders of the Thyroid Gland. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGrawHill Companies, Inc; 2012. p.2922.	2.5 2.7.3
5.4-66	Torres MS, Emerson CH. Chapter 103: Myxedema coma. In: Irwin RS, Rippe J. editors. Irwin and Rippe’s Intensive Care Medicine. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. p.1155-8.	2.5 2.7.3
5.4-67	L. Chapter 44: Myxedema coma. In: Braverman LE, Cooper DS. editors. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p.600-5.	2.5 2.7.3
5.4-68	Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013 Jun;57(4):265-99.	2.5 2.7.3
5.4-69	Jonklass J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Thyroid. 2014; 24(12):1670-751.	2.5 2.7.3
5.4-70	Hampton J. Thyroid gland disorder emergencies: thyroid storm and myxedema coma. AACN Adv Crit Care. 2013 Jul-Sep;24(3):325-32.	2.5 2.7.3
5.4-71	Chaudhari D, Gangadharan V, Forrest T. Heart failure presenting as myxedema coma: case report and review article. Tenn Med. 2014 Feb;107(2):39-41.	2.5 2.7.3
5.4-72	Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. Emerg Med Clin North Am. 2014 May;32(2):303-17.	2.5 2.7.3
5.4-73	Jauk B, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez I, et al. Unusual malabsorption of levothyroxine. Thyroid. 2000;10(1):93-5.	2.5 2.7.3 2.7.4

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-74	Tönjes A, Karger S, Koch CA, Paschke R, Tannapfel A, Stumvoll M, et al . Impaired enteral levothyroxine absorption in hypothyroidism refractory to oral therapy after thyroid ablation for papillary thyroid cancer: case report and kinetic studies. Thyroid. 2006;16 (10):1047-51.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-75	Schurman K, Masri N, Richards R, Borne D. A case of refractory hypothyroidism. J Investig Med. 2010;58:391.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-76	Damle N, Bal C, Durgapal P. A curious case of refractory hypothyroidism due to selective malabsorption of oral thyroxine. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(3):466-8.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-77	Korkmaz L, Akin MA, Günes T, Daar G, Bastug O, Yikilmaz A, et al. Unusual course of congenital hypothyroidism and route of the L-Thyroxine treatment in a preterm newborn. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(3):177-9.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-78	Nagaoka T, Miyakoshi H, Takamura T, Nagai Y, Matsushita S, Kaneko S, et al. A case of refractory hypothyroidism requiring daily intravenous thyroxine. J Int Med Res. 2002;30:463-5.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-79	宮内 昭, 片岡 和三郎, 鈴木 芳郎, 紀氏 汎恵, 高井 新一郎, 岡川 和弘, 他. 甲状腺ホルモンの非経口的補充療法. 日内分泌会誌. 1984;60:23-9.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-80	山本 蒔子, 吉田 克巳, 米沢 健三, 水柿 道直. 経口摂取不能の甲状腺機能低下症に対するサイロキシンの静脈内投与. 日内分泌会誌. 1993;69:588-93.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-81	Sato K, Toraya S, Shiratori K, Kasagi Y, Mandai Y, Miyamoto T, et al. Appropriate intravenous doses of L-thyroxine and magnesium in a thyroidectomized patient with thyroid and parathyroid carcinomas receiving total parenteral nutrition during acute necrotizing pancreatitis. Internal Medicine. 1995;34(3):176-82.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-82	越智 可奈子, 大塚 文男, 中村 絵里, 塚本 尚子, 武田 昌也, 稲垣 兼一, 他. 重度の吸収障害でLT4投与法に苦慮した甲状腺機能低下症の一例. 日本甲状腺学会雑誌. 2012;3(1):41-5.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-83	白石 美絵乃, 大渕 康弘, 栗原 鮎美, 盛田 幸司, 奥富 秀典, 曽根原 亘, 他. 甲状腺ホルモン静注製剤(院内製剤)により、経口摂取不能時にも安全・確実に補充療法を施行しえた甲状腺機能低下症の2例. 防衛医科大学校雑誌. 2013;38(3):231-9.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-84	中野 雄二郎, 沼沢 益行, 大木葉 宣昭, 笹原 由梨子, 浅川 雅博, 竹内 崇人, 他. P1-5-5レボチロキシンの経静脈投与を必要とした術後甲状腺機能低下症の1例. 日本内分泌学会雑誌. 2015; 91(2) Suppl: 86.	2.5 2.7.3 2.7.4
5.4-85	Anderson L, Joseph F, Goenka N, Patel V. Isolated thyroxine malabsorption treated with intramuscular thyroxine injections. Am J Med Sci. 2009;337(2):150-2.	2.5 2.7.4
5.4-86	Mallol J, Obregón MJ, Morreale de Escobar G. Analytical artifacts in radioimmunoassay of L-thyroxin in human milk. Clin Chem. 1982;28:1277-82.	2.5 2.7.4
5.4-87	Sato T, Suzuki Y. Presence of triiodothyronine, no detectable thyroxine and reverse triiodothyronine in human milk. Endocrinol Jpn. 1979;26(4):507-13.	2.5 2.7.4

資料番号	資料名	引用箇所
5.4-88	Varma SK, Collins M, Row A, Haller WS, Varma K. Thyroxine, tri-iodothyronine, and reverse tri-iodothyronine concentrations in human milk. J Pediatr. 1978;93(5):803-6.	2.5 2.7.4
5.4-89	Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. Med Clin North Am. 1995 Jan;79(1):185-94.	2.5
5.4-90	Hidal JT, Kaplan MM. Characteristics of thyroxine 5'-deiodination in cultured human placental cells. Regulation by iodothyronines. J Clin Invest. 1985;76:947-55.	2.7.2
5.4-91	Kato Y, Ikushiro S, Emi Y, Tamaki S, Suzuki H, Sakaki T, et al. Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. Drug Metab Dispos. 2008;36:51-5.	2.7.2
5.4-92	Mortimer RH, Galligan JP, Cannell GR, Addison RS, Roberts MS. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human term placenta is limited by inner ring deiodination. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2247-9.	2.7.2
5.4-93	中村 浩淑. C.粘液水腫昏睡の治療. 高見 博, 森 昌朋 編. 甲状腺疾患治療マニュアル. 東京: 南江堂; 2002. p.64-7.	2.7.3
5.4-94	笠井 貴久男. IX. 内分泌・代謝 粘液水腫性昏睡／クリーゼ. 内科. 2009;103(6):1713-8.	2.7.3
5.4-95	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.	2.7.3
5.4-96	Feldt-Rasmussen U. Treatment of hypothyroidism in elderly patients and in patients with cardiac disease. Thyroid. 2007;17(7):619-24.	2.7.4

添付すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2 データ又は報告書	3.2.S 原薬（レボチロキシンナトリウム、PEPTIDO）	
	3.2.A その他	
	3.2.R 各局の要求資料	
3.3 参考文献		

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2 試験報告書	4.2.1 薬理試験		
	4.2.2 薬物動態試験		
	4.2.3 毒性試験	4.2.3.1 単回投与毒性試験	
		4.2.3.3 遺伝毒性試験	4.2.3.3.2 In Vivo試験
		4.2.3.4 がん原性試験	
		4.2.3.5 生殖発生毒性試験	
		4.2.3.6 局所刺激性試験	
		4.2.3.7 その他の毒性試験	

第5部（モジュール5）臨床試験報告書及び関連文書

5.3 臨床試験報告書	5.3.1 生物薬剤学試験報告書	5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
		5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
		5.3.1.3 In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	
	5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
		5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
		5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
		5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
	5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	
	5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	
	5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	