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

2.2 緒言

あすか製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3
2.2.1 AKP-015 について 3
2.2.2 甲状腺ホルモンについて 3
2.2.3 適応症について 3
2.2.4 学会からの要望及び厚生労働省からの開発要請 4
2.2.5 効能・効果及び用法・用量 5
2.2.6 参考文献 5

2.2　緒言

2.2.1　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。

2.2.2　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)]。

2.2.3　適応症について

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

2.2.4　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、レボチロキシンナトリウム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、さら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。

2.2.5　効能・効果及び用法・用量

販売名、申請する効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

［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。

2.2.6　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】