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

2.5 臨床に関する概括評価

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 甲状腺ホルモンの薬理作用 5
2.5.1.3 目標適応症 5
2.5.1.4 開発の経緯 6
2.5.1.5 臨床開発計画 7
2.5.1.6 規制当局によるガイダンス 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1 薬物動態 8
2.5.3.2 薬力学 10
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 粘液水腫性昏睡 12
2.5.4.2 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） 18
2.5.5 安全性の概括評価 20
2.5.5.1 曝露状況 21
2.5.5.2 有害事象 21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 25
2.5.7 参考文献 25

表

表 2.5.3-1. 日本人健康成人男性に本剤の 180 μg を静脈内投与したときの血清中 T_4 濃度の薬物動態パラメーター（変化量）（n = 8） 9
表 2.5.3-2. レボチロキシンナトリウムの静脈内投与時の血清中 T_4 濃度の C_{max} 及び AUC（海外文献） 9
表 2.5.3-3. 放射標識したレボチロキシンナトリウムを用いて算出した単回静脈内投与時の T_4 の $t_{1/2}$、Vd び CL（海外文献） 9
表 2.5.3-4. レボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの薬力学に関する報告 10
表 2.5.3-5. T_4 の薬力学に関する *in vitro* 試験の報告 11
表 2.5.4-1. 粘液水腫性昏睡の患者に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に関する報告 12
表 2.5.4-2. 国内における粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム投与事例（静脈内投与以外） 14

表 2.5.4-3. 粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム注射剤の推奨用量について言及した海外の報告、成書、ガイドライン等の内容 16
表 2.5.4-4. 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レボチロキシンナトリウムの静脈内投与した症例報告 19
表 2.5.5-1. 経口製剤の国内添付文書に記載されているその他の副作用 21

図

図 2.5.3-1. 日本人健康成人男性に本剤の 180 μg を静脈内投与したときの血清中 T_4 濃度の推移（変化量）（平均値 ± 標準偏差）（n = 8） 8
図 2.5.3-2. 原発性甲状腺機能低下症患者にレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの血清中 TSH 濃度及び T_4 濃度の推移 11

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AUC	血中濃度時間曲線下面積	Area under the serum concentration-time curve
C_{max}	最高血中濃度	Blood peak concentration
CL	クリアランス	Clearance
$E_2$17βG	エストラジオール 17β グルクロナイド	Conjugated sterol estradiol 17β-glucuronide
Oatp 1C1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1C1	Organic anion-transporting polypeptide 1C1
PSUR	定期的安全性最新報告	Periodic safety update report
PT	基本語	Preferred Term
SOC	器官別大分類	System organ class
$t_{1/2}$	半減期	Half life
T_3	トリヨードチロニン	Triiodothyronine
T_4	チロキシン	Thyroxine
T_4S	チロキシン硫酸抱合体	Thyroxine sulfates
TRH	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン	Thyrotropin releasing hormone
TSH	甲状腺刺激ホルモン	Thyrotropin stimulating hormone
Vd	分布容積	Volume of distribution

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　　製品開発の根拠

2.5.1.1　　薬理学的分類

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。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、仏国では 1982 年に承認され、L-THYROXINE SERB, solution for injection の販売名で、粘液水腫性昏睡及び嚥下障害のある甲状腺機能低下症等の効能・効果を取得している。

2.5.1.2　　甲状腺ホルモンの薬理作用

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)]。

2.5.1.3　　目標適応症

本剤の目標適応症は、「粘液水腫性昏睡」及び「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）」である。

粘液水腫性昏睡は、「甲状腺機能低下症（原発性又は中枢性）が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因（薬剤・感染症等）により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態である。正しい治療が行われないと生命にかかわる。」と定義されている [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）
- （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

2.5.1.4　開発の経緯

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、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、当社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。

2.5.1.5　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、静脈内投与時の有効性を検討するための大規模な臨床試験を実施することは不可能であると考えた。国内外とも、これまでに当該疾患患者を対象とした大規模な臨床試験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、申請者が実施した臨床試験成績等は提出されておらず、文献、教科書及び成書等の情報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、レボチロキシンナトリウムの静注製剤を国内に初めて導入することから、日本人に本剤を静脈内投与したときの薬物動態に関するデータは必要であると判断し、新たに日本人健康成人男性を対象として薬物動態を検討する試験（以下、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。

以上のことから、本申請では、臨床試験は国内臨床薬理試験のみを実施し、その他の臨床薬理並びに臨床的有効性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、本剤の仏国での定期的安全性最新報告（PSUR）の情報を根拠資料とした。

2.5.1.6　規制当局によるガイダンス

あすか製薬は、国内での本剤の開発に際し、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行った。

相談では、本申請に当たり、臨床試験としては[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、「相談者は、[redacted]と考えられる旨を説明している。今後実施予定の[redacted]国内臨床薬理試験成績において、[redacted]ことを前提とすれば、[redacted]に基づき承認申請を行い、本申請にあたり[redacted]及び安全性を確認する臨床試験を実施しないことについて受入れ可能と考える。」との見解を得た。

また、国内臨床薬理試験の[redacted]について、「国内臨床薬理試験を[redacted]とすることについて、受入れ可能と考える。また、[redacted]が得られているのが、[redacted]であることを踏まえると、[redacted]とすることについて受入れ可能と考える。さらに、症例数を 8 例とすることについて、受入れ可能と考え

る。なお、文献報告（Ther Drug Monit 2011; 33: 355-61）や FDA ドラフトガイダンス（Draft Guidance on Levothyroxine Sodium, FDA, 2014）において、健康成人に対するレボチロキシンナトリウムの投与にあたり TSH による安全性モニタリングの実施又は推奨がなされていることから、国内臨床薬理試験において、スクリーニング時だけでなく本剤投与後にもホルモン検査（T_3、TSH）を実施することを検討すること。」との助言を得た。これを踏まえ、国内臨床薬理試験では本剤投与後にもホルモン検査を実施することとした。なお、国内臨床薬理試験における[redacted]については、上記のように[redacted]について受け入れ可能との見解を得たが、[redacted]及び[redacted]ことなどを考慮し、[redacted]に変更して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当資料なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

国内臨床薬理試験（AKP-015/1-B 試験：5.3.3.1-1）において、日本人健康成人男性を対象として、本剤の 180 μg を単回静脈内投与したときの、血清中 T_4 濃度の推移（変化量）を図 2.5.3-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.5.3-1 に示す。投与方法は、本剤 1 アンプルを生理食塩液に混和して 100 mL とし、その 90 mL を前腕部に約 20 分かけて緩徐に静脈内投与した。

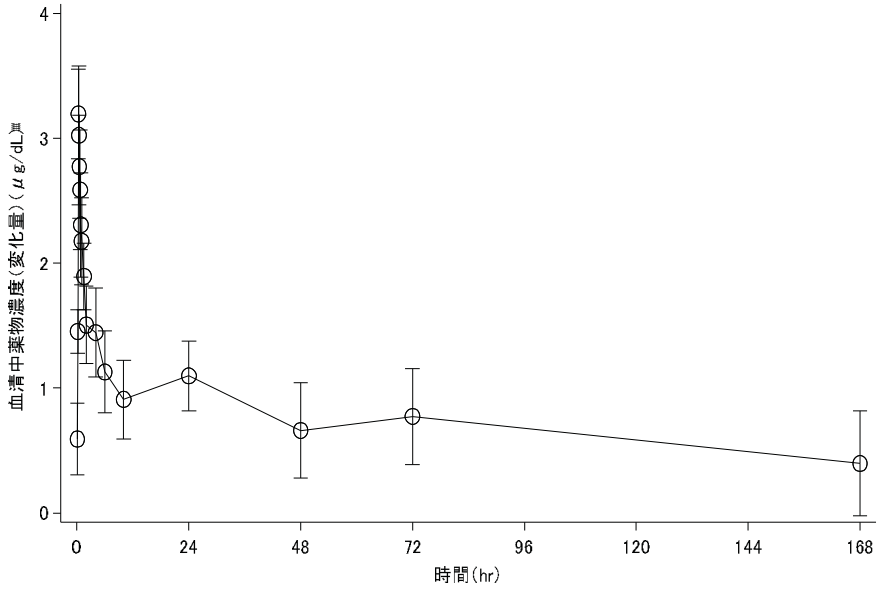


図 2.5.3-1. 日本人健康成人男性に本剤の 180 μg を静脈内投与したときの血清中 T_4 濃度の推移（変化量）（平均値 ± 標準偏差）（n = 8）

表 2.5.3-1. 日本人健康成人男性に本剤の 180 μg を静脈内投与したときの血清中 T_4 濃度の薬物動態パラメーター（変化量）（n = 8）

C_{max} （μg/dL）	AUC_{0-t} （μg·hr/dL）	$AUC_{0-\infty}$ （μg·hr/dL）	T_{max} （hr）	$t_{1/2}$ （hr）	Vd （L）	CL （mL/hr）
3.2 ± 0.4	118.1 ± 30.0	174.2 ± 62.7	0.33 （0.33-0.42）	65.2 ± 31.3	9.5 ± 2.6	114.5 ± 37.3

平均値 ± 標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）

海外での臨床薬物動態試験の文献報告におけるレボチロキシンナトリウム投与量と血中 T_4 濃度の C_{max} 及び AUC_{0-50h} を表 2.5.3-2 に示す。また、放射標識したレボチロキシンナトリウムを用いて算出された、単回静脈内投与時の T_4 の半減期（$t_{1/2}$）、分布容積（Vd）及びクリアランス（CL）を表 2.5.3-3 に示す。これらの結果は、単回又は反復投与の別や対象が試験ごとに異なり、単純に比較することはできないが、血中 T_4 濃度の C_{max} はレボチロキシンナトリウムの投与量が増えるに従い高値となる傾向が示されている。

表 2.5.3-2. レボチロキシンナトリウムの静脈内投与時の血清中 T_4 濃度の C_{max} 及び AUC（海外文献）

試験	被験者数	対象	平均投与量 （μg）	C_{max} （μg/dL）	AUC_{0-50h} （μg·hr/dL）
Maxon ら、1983 年 [5) a]	5	健康男性	182	5	46.8
Ridgway ら、1972 年 [6) b]	7（第 I 群）	甲状腺機能低下症	428	10	-
	7（第 II 群）	甲状腺機能低下症	750	12	-
Arlot ら、1991 年 [7) b]	2	粘液水腫性昏睡	1000	18 及び 20	-

[a] 各測定時点の測定値から投与前の血清中 T_4 濃度を差し引いた値を投与後の血清中 T_4 濃度として算出

[b] 反復投与したときの初回投与後の C_{max}

表 2.5.3-3. 放射標識したレボチロキシンナトリウムを用いて算出した単回静脈内投与時の T_4 の $t_{1/2}$、Vd び CL（海外文献）

著者名	被験者数	対象	$t_{1/2}$（day）	Vd（L）	CL（L/hr）
Sterling ら、1956 年 [8)]	8	健康被験者	6.7 ± 0.7	-	-
	9	粘液水腫	9.7 ± 1.4	-	-
Nicoloff ら、1972 年 [9)]	8	健康被験者	-	11.6	0.054
	6	原発性甲状腺機能低下症	-	14.7	0.056

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 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。

2.5.3.2　　薬力学

甲状腺機能低下症患者に、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの薬力学に関する報告の概要を表 2.5.3-4 に示す。

表 2.5.3-4. レボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの薬力学に関する報告

著者名	内容
Ridgway ら、1972 年 [6)]	非昏睡状態の原発性甲状腺機能低下症患者を対象として、レボチロキシンナトリウムを 1 日目に平均 428 μg、その後 9 日間 100 μg/日を静脈内投与した群（第 I 群）、1 日目に 750 μg、その後 9 日間は 200 μg/日を静脈内投与した群（第 II 群）のいずれも、初回投与後 24 時間以内に血清中 TSH 濃度が約 30%低下し、その後の投与期間中も血清中 TSH 濃度は低値が維持された。また、基礎代謝率、血清中コレステロール値及びクレアチニンホスホキナーゼ（CPK）値が改善した。
Ladenson ら、1982 年 [10)]	原発性甲状腺機能低下症患者 10 名を対象に、レボチロキシンナトリウム 100 μg/日を 8 日間静脈内投与した結果、血清中 T_4 濃度は持続的に上昇し、TSH 濃度は低下することが示された。また、基礎代謝率の漸増、血清中コレステロール濃度の低下、血清中 CPK 値の低下が見られた。

いずれも投与後に血中 T_4 濃度が上昇し、TSH 濃度が低下し、基礎代謝率、血清中コレステロール値及び CPK 値にも改善が見られたことが示されている。

Ridgway らの報告に示されている、原発性甲状腺機能低下症患者にレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの血清中 TSH 濃度及び T_4 濃度の推移図を図 2.5.3-2 に示す。

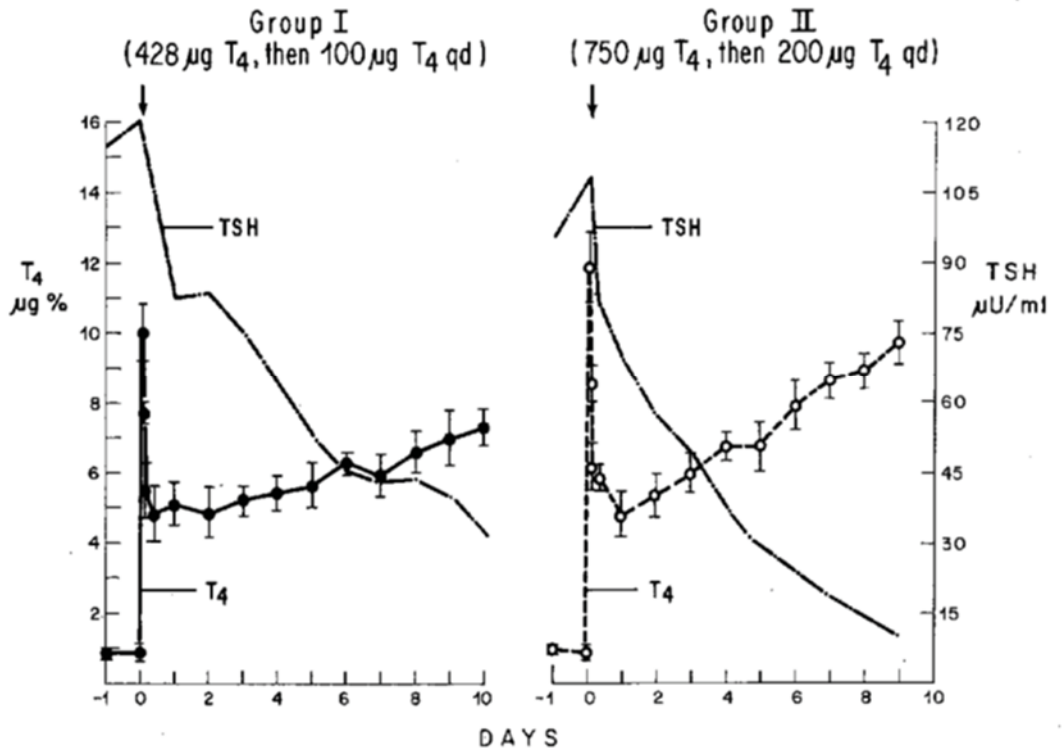


図 2.5.3-2. 原発性甲状腺機能低下症患者にレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの血清中 TSH 濃度及び T_4 濃度の推移

第 I 群：レボチロキシンナトリウムを初回 428 μg、その後 1 日 1 回 100 μg 投与（n = 7）

第 II 群：レボチロキシンナトリウムを初回 750 μg、その後 1 日 1 回 200 μg 投与（n = 7）

また、T_4 の薬力学に関する *in vitro* 試験の報告を表 2.5.3-5 に示す。

表 2.5.3-5. T_4 の薬力学に関する *in vitro* 試験の報告

著者名	内容
Westholm ら、2009 年 [11]	血液脳関門を構成する細胞に発現している有機アニオン輸送ポリペプチド 1C1（Oatp 1C1）に対し、T_4 及び抱合ステロールであるエストラジオール 17β グルクロナイド（$E_2$17βG）は結合部位を共有しており、Oatp 1C1 による基質輸送は、複数の結合部位での相互作用や、他の基質との競合作用などが複雑に関与することが示された。よって、T_4 の脳関門細胞への取り込みには他の化合物が競合している可能性が考えられた。
Bernus ら、2000 年 [12]	硫酸化代謝産物である T_4 硫酸抱合体（T_4S）は、T_4 の膜輸送体を共有せず、T_4 のトランスポーターは T_4S の胎盤輸送に関与しないことが示唆された。

2.5.4　有効性の概括評価

粘液水腫性昏睡及び経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症は患者数が少なく、静脈内投与時の有効性を検討するための大規模な臨床試験を実施することは不可能であることから、

臨床的有効性については、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。文献の報告内容の多くは、不均一な集団での小規模な後ろ向き試験又は症例報告である。

2.5.4.1　粘液水腫性昏睡

（1）　レボチロキシンナトリウムの静脈内投与による有効性に関する報告

粘液水腫性昏睡の患者に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に関する報告の内容を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1. 粘液水腫性昏睡の患者に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に関する報告

著者名	内容
Holvey ら、1964 年 [13]	7 名に 120～500 μg を投与した結果、いずれも 6～12 時間でバイタルサインが改善し、24～36 時間で意識の回復が見られた。全ての患者は退院した。
Arlot ら、1991 年 [7]	初回に 1000 μg を投与し、6 日目及び 12 日目に 500 μg を投与した 1 名と、9 日目以後に 100 μg/日を経口投与した 1 名は、いずれも臨床的な改善が見られた。
Rodríguez,ら、2004 年 [14]	11 名中 7 名が生存に至った。初回に 500 μg を投与し、以後 100 μg/日を投与した 6 名では、初回から 100 μg/日を投与した 5 名と比較して、予後が良好で死亡率が低い傾向が見られた。
Dutta ら、2004 年 [15]	初回に 200 μg、以後 100 μg/日を投与した 5 名中 2 名が生存に至った。
Hylander ら、1985 年 [16]	25～500 μg を投与した 6 名中 3 名が生存に至った。高齢及び血清中 T_3 濃度の高値が致死的転帰と関連することが示された。
Bacci ら、1981 年 [17]	初回に 300 μg、続く 24 時間で 400 μg、その後は 150 μg/日を投与した 1 名で、投与後に心停止となり、蘇生に成功したが半昏睡状態及び低体温が続き、低血圧及び徐脈が見られ、死亡した。
James ら、2014 年 [18]	初回に 600 μg を投与し、次いで 125 μg/日を経鼻胃管投与した 1 名で、意識の回復、血清中ナトリウム濃度は正常範囲内となった。
Mazonson ら、1984 年 [19]	初回に 500 μg、以後 8 時間ごとに 75 μg を投与した 1 名で、わずかな臨床的改善が認められたが、低体温は継続し、一過性の無呼吸、進行性の低血圧が見られ、死亡した。

表 2.5.4-1. 粘液水腫性昏睡の患者に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に関する報告（続き）

著者名	内容
Olsen ら、1995 年 [20]	初回に 400 μg、2 日目に 200 μg、その後、100 μg/日を投与した 1 名で、覚醒レベル、心不全は改善され、代謝が安定し、生存に至った。
Yu ら、2012 年 [21]	200 μg を投与し、3 日目より経口投与に切り替えた 1 名で、意識は覚醒し、バイタルは正常範囲となった。
Rawson ら、1953 年 [22]	レボチロキシンナトリウム 3 mg を投与した 1 名で、基礎代謝速度を増加させ、窒素、リン及びクレアチンの排泄を増加させた。
Schutt-Aine ら、1980 年 [23]	150 μg/日を投与した 8 歳の 1 名で、臨床的な改善が得られ、低ナトリウム血症及び体温の正常化、意識の覚醒が得られた。
Thompson ら、2017 年 [24]	10 μg/kg/日を 3 回に分けて 8 時間ごとに投与し、24 時間後より 32 μg/日を投与した 7 歳の 1 名で、活動性はベースラインに戻り、退院した。
高澤ら、2001 年 [25]	初回（第 2 病日）に 420 μg、第 3・5・7 病日に 200 μg を投与した 1 名で、甲状腺ホルモン値は正常化し、全身状態も徐々に改善し、意識状態も清明となった。
岡本ら、2015 年 [26]	25 μg を投与した 1 名、100 μg を投与した 2 名で、いずれも臨床症状の改善（甲状腺機能及び意識状態の改善等）が得られた。

上記のように、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。また、他のレボチロキシンナトリウムの静注製剤が承認されている米国及び加国においても、粘液水腫性昏睡に対する用法・用量は、初回用量が 300～500 μg、その後の維持用量が約 50～100 μg/日の範囲で設定されている。

これに対し、より低い初回用量で有効性を示す例も報告されている。Rodríguez らは初回用量 100 μg の投与で生存に至った症例を報告している [14]。Dutta らは初回用量 200 μg の投与での生存例について報告し、静脈内投与群では経口投与群と比べて重症例が多かったにもかかわらず、予後に有意な差はなかったと報告している [15]。また、昏睡状態ではない原発性甲状腺機能低下症の患者に対するレボチロキシンナトリウム静脈内投与時の薬力学的効果を検討した Ridgway らは、初回用量が 750 μg の場合と 200～500 μg（平均 428 μg）の場合とでは、投与後の血清中 TSH 濃度の低下や代謝変数の回復が同程度であったことを報告し [6]、高用量を用いることによる利点はないことを示唆している。

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 [16]。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 名の情報を収集し、著者ら自身が経験した 5 名も加えた 87 名（うち 28 名が 150～1000 μg/日のレボチロキシンナトリウムを静脈内投与、3 名が 300～500 μg/日のレボチロ

キシンナトリウムを筋肉内投与、2 名が 250 μg/日又は 750 μg/日のレボチロキシンナトリウムを皮下投与、その他の 54 名は経口投与）について検討した結果、高齢、心疾患の合併及び高用量のレボチロキシンナトリウム（500 μg/日以上）又はリオチロニンナトリウム（75 μg/日以上）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 [27]。

（2） 国内の治療事例

国内で静脈内投与を行った事例としては、高澤らが初回用量として 420 μg を、岡本らが初回用量 25～100 μg/日を用いて有効であった例を報告している [25,26]。

日本甲状腺学会が「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」において、2011 年までに集積した国内の 24 名の粘液水腫性昏睡症例では、レボチロキシンナトリウムを投与された 23 名の初回投与量の中央値（Q1, Q3）は 50 μg（25 μg, 138 μg）［生存 20 名では 100 μg（25 μg, 175 μg）］であった。投与経路は、静脈内投与は 1 名のみで、他は経口又は経鼻胃管投与が 18 名、坐薬又は注腸投与 4 名であったが、死亡例は 3 名（13.0%）であり、本申請で引用している海外文献 11 報 [13-23]でレボチロキシンナトリウムを静脈内投与された成人 37 名中 15 名（40.5%）が死亡したと報告されていることと比べて予後は良好であった [28]。この結果なども踏まえ、2013 年に日本甲状腺学会より、初回用量として 50～200 μg/日を推奨する粘液水腫性昏睡治療指針（案）が示されている [2]。

また、国内では注射剤が市販されていないことから、粘液水腫性昏睡と診断された患者に、静脈内投与以外（投与経路が特定できないものを含む）の経路でレボチロキシンナトリウムを投与したことが報告されている事例について、レボチロキシンナトリウムの投与量及び投与経路を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2. 国内における粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム投与事例（静脈内投与以外）

著者名、発表年	初回用量	投与経路	変更後の投与量	転帰
村雲ら、1991 年 [29]	25 μg	不明	175 μg まで漸増	生存
佐藤ら、1992 年 [30]	50 μg	経口	100 μg まで漸増	生存
鈴木ら、1993 年 [31]	12.5 μg	不明	150 μg まで増量	生存
小牧ら、1993 年 [32]	200 μg	経鼻胃管	150 μg	生存
藤吉ら、2000 年 [33]	12.5 μg	経口	100 μg まで漸増	生存
藤吉ら、2000 年 [33]	25 μg	経口	100 μg まで漸増	生存
松本ら、2008 年 [34]	25 μg	不明	150 μg まで漸増	生存
児玉ら、2008 年 [35]	500 μg	経口	100 μg	生存
柴田ら、2010 年 [36]	200 μg	胃管	150 μg（坐薬）	生存
鳥本ら、2011 年 [37]	12.5 μg	不明	－	生存
山岡ら、2011 年 [38]	25 μg	不明	2 週間ごとに 25 μg ずつ増量（最大用量不明）	生存

表 2.5.4-2. 国内における粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム投与事例（静脈内投与以外）（続き）

著者名、発表年	初回用量	投与経路	変更後の投与量	転帰
木田ら、2011 年[39)]	100 μg	胃管	100 μg	生存
寺崎ら、2012 年[40)]	500 μg	経管	300 μg、100 μg	生存
山下ら、2012 年[41)]	50 μg	不明	－	生存
松澤ら、2012 年[42)]	300 μg	不明	－	生存
北村ら、2012 年[43)]	25 μg	胃管	50 μg	生存
森田ら、2013 年[44)]	50 μg	経鼻	100 μg まで漸増	生存
橋田ら、2013 年[45)]	12.5 μg	経鼻胃管	150 μg（経鼻胃管、坐剤）、100 μg（坐剤、経鼻胃管）	生存
畠山ら、2013 年[46)]	12.5 μg	胃管	150 μg（胃管）、150 μg（坐剤）	生存
本田ら、2013 年[47)]	50 μg	経管	100 μg	生存
石川ら、2013 年[48)]	25 μg	不明	50 μg	生存
鈴木ら、2013 年[49)]	25 μg	経口	50 μg	生存
男澤ら、2014 年[50)]	100 μg	経鼻胃管	200 μg	生存
男澤ら、2014 年[50)]	200 μg	経鼻胃管	100 μg	生存
向井ら、2014 年[51)]	150 μg	不明	100 μg、75 μg	死亡
渡邉ら、2014 年[52)]	12.5 μg	不明	50 μg まで漸増	死亡
藤田ら、2014 年[53)]	50 μg	不明	－	生存
香宗我部ら、2016 年[54)]	25 μg	不明	－	死亡
吉川ら、2017 年[55)]	50 μg	経鼻胃管	最大 250 μg	生存
上田ら、2017 年[56)]	200 μg	胃管	150 μg	生存
竹本ら、2017 年[57)]	25 μg	静脈内	150 μg まで増量	生存

これらの報告では、維持用量としては 100 μg 前後を用いている例が多かった。初回用量は 12.5～500 μg の範囲が用いられているが、200 μg 以下の用量が用いられている事例が多く、初回に低用量から投与を開始し、用量を漸増している事例もあった。31 名中、死亡例は 3 名のみであり、投与量と転帰との間に明確な関連は見られない。

さらに、Ono らが Diagnosis procedure combination（DPC）データ調査研究班のデータを用いて実施した解析では、2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までの期間に DPC 病院へ入退院した 149 名（男性 51 名、女性 98 名）の粘液水腫性昏睡患者が抽出されたが、このうちレボチロキシンナトリウムを投与（全て経口投与）された 131 名の 1 日当たりの最大投与量は、100 μg 未満が 36 名（27.5%）、100～199 μg が 55 名（42.0%）、200 μg 以上が 40 名（30.5%）であった。最大投与量別の患者の死亡率は、100 μg 未満が 33.3%（12/36 名）、100～199 μg が 23.6%（13/55 名）、200 μg 以上が 32.5%（13/40 名）であり、投与量と致死的な転帰に有意な関連は見られな

かった。この調査では、国内の粘液水腫性患者へのレボチロキシンナトリウムの最大投与量として、1 日当たり 200 μg に満たない用量が用いられる割合が高く、投与量と致死的な転帰には有意な関連は見られないことが示されている[58]。

以上のことから、国内では経口又は経鼻胃管投与や坐薬などを用いて、初回用量として 200 μg 以下、維持用量として 100 μg 前後のレボチロキシンナトリウムを投与している事例が多く、初回用量は海外の承認用量と比べて低い用量が用いられている実態があると考えられた。転帰は良好なものが多く、比較的低用量の投与でも有効性が示されていた。

（3） 文献、成書、ガイドライン等による推奨用量

粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム注射剤の推奨用量について言及した海外の文献、成書、ガイドライン等の内容を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3. 粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム注射剤の推奨用量について言及した海外の報告、成書、ガイドライン等の内容

書名／著者名、発表年	初回用量	維持用量
Smallridge,ら、1992 年[59]	200～300 μg	50～100 μg/日
Tsitouras ら、1995 年[60]	300～400 μg（生理的用量に近い用量） 100～500 μg（許容範囲）	－
Wall ら、2000 年[61]	100～500 μg	75～100 μg/日
Fliers ら、2003 年[62]	300～500 μg	50～100 μg/日
Kwaku ら、2007 年[63]	200～300 μg	100 μg/日
ウイリアムス内分泌学、2011 年[64]	500～800 μg	100 μg/日
ハリソン内科学書、2012 年[65]	500 μg	50～100 μg/日
アーウィン&リップ集中治療学、2012 年[66]	200～500 μg	50～200 μg/日
ワーナー&イングバー甲状腺学、2013 年[67]	4 μg/kg 又は約 200～250 μg（リオチロニンナトリウムの 10 μg を併用）	初回投与 24 時間後に 100 μg、その後 50 μg/日（T_3 の 10 μg を 8～12 時間ごとに併用投与）
ラテンアメリカ甲状腺学会ガイドライン、2013 年[68]	300～500 μg	50～100 μg/日
アメリカ甲状腺学会ガイドライン、2014 年[69]	200～400 μg	1.6 μg/kg
Hampton ら、2013 年[70]	200～500 μg	50 μg/日

表 2.5.4-3. 粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシンナトリウム注射剤の推奨用量について言及した海外の報告、成書、ガイドライン等の内容（続き）

書名／著者名、発表年	初回用量	維持用量
Chaudhari ら、2014 年 [71)]	100～500 μg	1.6 μg/kg/日
Dubbs ら、2014 年 [72)]	100～500 μg	50～100 μg/日

これらの文献等では、初回用量はおおむね 100～500 μg の範囲が示されている。海外での承認用量である 300～500 μg よりも低い 100 又は 200 μg などの用量を推奨用量に含むものが複数存在し [59-61,63,66,67,69-72)]、専門家の間では 300 μg よりも低い初回用量でも有効性が期待できる患者が存在すると考えられていることが示唆されている。また、維持用量については多くの場合、50～100 μg の範囲の用量が記載されている。

国内では、2013 年に日本甲状腺学会が発表した粘液水腫性昏睡治療指針（案）において、学会調査で集積された国内の粘液水腫性昏睡症例でレボチロキシンナトリウムの初回用量は多くの症例で 25～200 μg に留まっていたことや、米国甲状腺学会などで比較的低用量での初回投与が推奨されていることなどを踏まえて、以下のように初回用量として 50～200 μg/日を投与する用法が示されている [2)]。

本邦では静脈注射用の製剤がないので（経鼻）胃管で投与するか、坐薬（注腸）などの方法で投与する。レボチロキシン（T_4）50～200 μg/日を投与し、意識障害が改善するまで継続、あるいは翌日から 50～100 μg/日を投与する。リオチロニン（T_3）～50 μg/日を併用することもある。

注）大量投与（T_4 500 μg/日以上、あるいは T_3 75 μg/日以上）がよいのか、あるいは少量投与がよいのか、また静脈内投与がよいのか、非静脈内（経鼻胃管など）投与がよいかの結論はでていない。しかし、現在では T_4 が投与されることが多く、かつ大量投与は控えられる傾向にある。

（4） 推奨用法・用量

初回用量については、国内外ともに本剤の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症例も存在すると認識されていると考えられる。本申請に引用した国内の静脈内投与例に関する報告、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の報告、静脈内投与以外の経路で投与した文献報告等を踏まえると、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り、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、500 μg/日以上の用量の投与では心血管系事象や致死的転帰に至るリスクが高まるとする報告もあることから、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必要があると考えられた。また、高齢者の場合は本薬の投与により基礎代謝の亢進による心負荷によって狭心症等を来すおそれがあり、心血管系疾患を合併する患者も含めて、本剤を投与する際はより低用量を用いる必要があると考えられた。

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。

2.5.4.2　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）

経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症患者に対し、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与による有効性が示された症例報告における患者の状態、レボチロキシンナトリウムの投与量を表 2.5.4-4 に示す。各報告のいずれも、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。

表 2.5.4-4. 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レボチロキシンナトリウムの静脈内投与した症例報告

著者、発表年	患者の状態	レボチロキシンナトリウムの静脈内投与量	
		初回用量	変更後の用量
Jauk ら、2000 年 [73]	甲状腺亜全摘後、経口投与で改善せず	100 μg/日	500 μg/週 2 回
Tönjes ら、2006 年 [74]	甲状腺全摘後、経口投与で改善せず	250 μg/週 2 回	250 μg/週 5 回、288 μg/日
Schurman ら、2010 年 [75]	甲状腺機能低下症、経口投与で改善せず	150 μg/日	500 μg/週（筋肉内投与）
Damle ら、2012 年 [76]	甲状腺機能低下症、経口投与で改善せず	200 μg/3 日	－
Korkmaz ら、2014 年 [77]	先天性甲状腺機能低下症（新生児）、胆汁うっ滞により経口投与後の吸収不良	10 μg/kg/日	－
Nagaoka ら、2002 年 [78]	甲状腺右葉切除後、経口、経腸投与で改善せず	50 μg/日	150 μg/日
宮内ら、1984 年 [79]	甲状腺全摘、喉頭・頚部食道摘出、食道再建手術後	100 μg/日	－
	甲状腺全摘、喉頭・頚部食道摘出、食道再建手術後	100 μg/日	14日目より50 μg/日
	甲状腺全摘、喉頭・頚部食道摘出、食道再建手術後	100 μg/日	19日目より減量し、最終的に75 μg/日
山本ら、1993 年 [80]	甲状腺亜全摘後、食道狭窄で経口摂取不能	25 μg/日	1週間ごとに25 μgずつ増量し、最終的に100 μg/日
	脳下垂体腫瘍手術後、昏睡状態、出血性胃潰瘍併発	12.5 μg/日	1週間ごとに12.5 μgずつ増量し、最終的に100 μg/日
	甲状腺全摘後	12.5 μg/日	1週間ごとに12.5 μgずつ増量し、最終的に50 μg/日
Sato ら、1995 年 [81]	甲状腺全摘後	30 μg/日	60 μg/日、50 μg/日、40 μg/日
越智ら、2012 年 [82]	甲状腺機能低下、吸収不良症候群、経口、経腸投与で改善せず	10 μg/日	1ヵ月で50 μg/日まで漸増 以後、100～200 μg/週、200 μg/2週、300 μg/2週
白石ら、2013 年 [83]	甲状腺機能低下症、腸管イレウス、腸管投与で改善せず	100 μg/日	8日目より150 μg/日、最終的に75 μg/日
	甲状腺機能低下症、経口投与で改善せず	12.5 μg/日	－
中野ら、2015 年 [84]	甲状腺全摘後、経口投与で改善せず	200 μg/週	－

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。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」[69]、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」[68]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。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考えられた。

以上より、国内における経口製剤による治療が適さない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 50～150 μg/日とし、個々の患者の状態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場合には、経口製剤による治療で用いていた用量や本剤の維持用量等を参考に、初回の投与量を決定することが望ましいと考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

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。ただし、これらのデータは、重篤な有害事象を重篤でない有害事象よりも詳細に説明した症例報告又は小規模な試験に由来するものであるため、解釈には注意を要する。また、有害事象の発現に関する記載がない文献には、有害事象は見られなかった旨が明記されているものと、安全性に関して言及していな

いものがあり、文献に記載されている安全性データが全ての安全性情報を示すものではない可能性がある。

2.5.5.1　曝露状況

国内臨床薬理試験では、日本人健康成人男性 8 名に本剤の 180 μg が投与された。

また、本申請で引用した公表文献では、合計 150 名（成人 148 名、小児 2 名）の患者又は健康成人にレボチロキシンナトリウムが静脈内投与されたことが示されている。引用した報告はほとんどが症例報告又は小規模の後ろ向き試験であり、投与量は文献ごとに、若しくは同一文献内でも症例ごとに異なる。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　比較的よく見られる有害事象

有害事象の発現例が多い器官別大分類は、感染症および寄生虫症、心臓障害、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、血管障害などであった。感染症および寄生虫症が最も多いが、内訳は肺炎、尿路感染、敗血症などであり、SERB は敗血症性ショックの 1 件を除き、非重篤又はレボチロキシンナトリウム投与との関連なしと評価している。

また、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は、経口からの吸収に特有のものを除き、注射剤でも考慮すべきであると考える。経口製剤の国内の添付文書には、重大な副作用として、狭心症、肝機能障害、黄疸、副腎クリーゼ、晩期循環不全があげられており、その他の副作用として表 2.5.5-1 に示す記載がある。

表 2.5.5-1. 経口製剤の国内添付文書に記載されているその他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
肝臓	肝機能検査値異常［AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇等］
循環器	心悸亢進、脈拍増加、不整脈
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、振戦、神経過敏・興奮・不安感・躁うつ等の精神症状
消化器	嘔吐、下痢、食欲不振
その他	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

2.5.5.2.2　死亡及び重篤な有害事象

レボチロキシンナトリウムの静脈内投与に関する文献では、16 件の死亡が報告されている。死因は、器官別大分類では血管障害が 4 名、心臓障害が 3 名、感染症および寄生虫症が 1 名、神経系障害が 1 名、良性、悪性および詳細不明の新生物が 1 名、呼吸器、胸郭および縦隔障害が 1

名、不明が 5 名であった。死亡例の多くでは心筋梗塞（2 名）、循環虚脱（4 名）、脳出血（1 名）、心停止（1 名）などの心血管系の死因が疑われ、複数の合併症を有していた。また、多くが女性であり（13 名）、65 歳を超える高齢者（11 名）であった。

SERB により重篤でレボチロキシンナトリウムの投与との関連性が否定できないと判断された有害事象を表 2.5.5-2 に示す。重篤でレボチロキシンナトリウム投与との関連が否定できないと判断された有害事象の発現例が多い器官別大分類は、血管障害（6 件）、一般・全身障害および投与部位の状態（6 件）、心臓障害（4 件）、神経系障害（4 件）であった。多く見られたのは心臓障害、血管障害に分類されるものであり、心筋梗塞、心停止など、心毒性と関連するものであった。これらの有害事象を発現した症例の多くは心臓に疾患のある高齢の患者であった。また、1000 μg を投与した患者に心筋梗塞が生じた例（Arlot ら、1991 年[7]）、初回 300 μg の投与 15 分後に心停止となり、更に 400 μg を投与した後に死亡した例（Bacci ら、1981 年[17]）など、高用量のレボチロキシンナトリウムを投与した患者が含まれている。

表 2.5.5-2. 重篤でレボチロキシンナトリウム投与との関連が否定できないと判断された有害事象

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）（括弧内は件数）
心臓障害	心筋梗塞（2）、心停止（1）、徐脈（1）
血管障害	低血圧（2）、循環虚脱（4）
神経系障害	脳出血（1）、舞踏病（1）、講語障害（1）、失語症（1）
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下（1）
感染症および寄生虫症	敗血症ショック（1）
胃腸障害	胃腸出血（1）
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱（1）、胸痛（1）、注射部位疼痛（1）、注射部位膨張（1）[a]、注射部位紅斑（1）[a]、注射部位そう痒感（1）[a]

[a] 皮下投与時の有害事象

MedDRA/J Version 20.1

2.5.5.2.3　その他の考察事項

2.5.5.2.3.1　内因性要因

本申請で引用した文献では、粘液水腫性昏睡又は経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症患者にレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したとき、心血管系の有害事象が多く報告されており、高齢で心血管系の機能に問題がある場合、リスクが増大することが示されている。経口製剤の国内の添付文書でも狭心症等の重篤な心・血管系の障害のある患者を慎重投与としていることから、狭心症等の心血管障害はリスクとなると考えられる。

また、経口製剤の国内の添付文書では、副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者を慎重投与とし、これらの患者では副腎クリーゼがあらわれることがあることについて注意喚起を行っており、静脈内投与でも副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全はリスクとなると考えられる。

その他の患者集団として、小児については、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与した症例報告が 2 件あり [23,24]、それぞれ 150 μg/日、10 μg/kg/日を投与した結果、いずれも臨床症状の改善が認められており、安全性に関する問題は見られていない。一方、経口製剤の国内の添付文書では、慎重投与に「低出生体重児、早産児」をあげ、これらの患者では晩期循環不全があらわれることがあることについて注意喚起を行っており、静脈内投与でも低出生体重児や早産児はリスクとなると考えられる。

血糖降下剤を投与している糖尿病患者については、経口製剤の国内の添付文書で、レボチロキシンナトリウムの投与により血糖コントロールの条件が変わることがあるため、投与する際にはこの点に十分配慮するよう注意喚起しており、静脈内投与でも同様に注意が必要であると考える。

高齢者については、本申請で引用した文献での死亡例の多くが高齢者であり、また、経口製剤の国内の添付文書で、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ことから、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よう注意喚起している。これらのことから、静脈内投与でも高齢者には慎重に投与することが必要であると考える。

2.5.5.2.3.2　　外因性要因

レボチロキシンナトリウム注射剤について、医療環境、喫煙、飲酒、食事の習慣などに関連する重要な情報は報告されていない。

2.5.5.2.3.3　　薬物相互作用

レボチロキシンナトリウムと他の薬剤との相互作用に関する報告は経口製剤に関するものであり、注射剤に関連する報告はない。しかし、経口投与後の消化管内での吸収に影響する薬剤を除き、レボチロキシンナトリウムの経口製剤と相互作用がある薬剤は、注射剤でも併用に注意すべきであると考える。

2.5.5.2.3.4　　妊娠及び授乳時の使用

粘液水腫性昏睡又は甲状腺機能低下症の妊婦に対し、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与した臨床試験や症例報告の文献は見出されなかったが、注射剤を筋肉内投与した事例がある。この報告では、多発性自己免疫内分泌障害がある 18 歳の女性にレボチロキシンナトリウムの筋肉内投与（500 μg/週）を行うことにより甲状腺機能が正常に維持され、その後、患者は妊娠したが、妊娠期間中もレボチロキシンナトリウムの筋肉内投与を継続し、健康な子を出産したことが

示されている[85]。甲状腺ホルモン剤はほとんど胎盤を通過しないので、母体甲状腺機能を正常に保てば胎児に問題となる副作用はないと考えられている。甲状腺機能低下症の妊婦は流産、胎児仮死、子宮内胎児死亡が多く、胎児に中枢神経発育障害を来すことがあるといわれているため、早い時期に治療を開始する方が良いと考えられている[1]。レボチロキシンナトリウムの経口製剤及び注射剤の市販後に、胎児毒性等に関する報告はない。

また、授乳婦に対し、レボチロキシンナトリウムを静脈内投与した報告はない。レボチロキシンナトリウムはヒトの母乳中に排泄されるとの報告はあるが[86-88]、排泄量は 2 μg/L 未満である[86]と考えられ、授乳中の乳児の甲状腺の状態に影響する可能性は低い。母親へのレボチロキシンナトリウムの投与が授乳中の乳児に影響を及ぼすとの報告はなく、母体の血中濃度を正常に維持する量であれば正常者と同様の量が分泌されると考えられる[1]。レボチロキシンナトリウムの経口製剤及び注射剤の市販後に、授乳中の乳児に生じた有害事象に関する報告はない。

以上のことから、レボチロキシンナトリウムの静脈内投与は、妊婦及び胎児並びに授乳婦及び授乳中の幼児の安全性に問題はないと考えられる。

2.5.5.2.3.5　過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、自動車運転又は機械操作に与える影響

静脈内投与時の過量投与に関する報告はないが、経口投与による過量投与で見られた症状として、神経過敏、頭痛、易刺激性、不眠、食欲低下、下痢、下肢の痙攣、発汗、体重減少、嘔吐、発熱、生理不順、耐熱性の低下、震え、心拍数増加、不整脈、うっ血性心不全が報告されている。また、経口製剤の過量投与時の一般的な処置については、通常の胃腸洗浄であり、多くの場合は重篤な症状は少ないため、症状が出たときに対症療法を行えばよいとされている[35]。レボチロキシンナトリウムの経口製剤の国内の添付文書では、過量投与時の対症療法として「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」を行うこととされており、これらの対症療法は注射剤の過量投与で症状が見られた際にも有効だと考えられる。

レボチロキシンナトリウムの薬物乱用、レボチロキシンナトリウムによる離脱症状及び反跳現象に関する報告はなく、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については、報告されていない。

2.5.5.2.4　市販後データ

本剤の仏国での製造販売承認取得者（SERB 社）が作成した PSUR から得た、市販後の販売数に関する情報を表 2.5.5-3 に示す。2007 年 4 月 1 日から 2019 年 1 月 31 日まで、約 [redacted] 本が販売された。

表 2.5.5-3. 市販後使用情報

報告期間	2007 年 4 月 1 日 ～2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 8 日 ～2012 年 7 月 31 日	2012 年 8 月 1 日 ～2016 年 1 月 31 日	2016 年 2 月 1 日 ～2019 年 1 月 31 日
販売アンプル総数	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

最新の PSUR に記載されている市販後の自発報告により累積された副作用の件数（注射剤、経口液剤及び錠剤で発生した有害事象を含む）は 950 件で、うち 192 件が重篤な副作用であったが、本剤の安全性プロファイルに変化はなく、措置は不要と判断され、安全性参照情報の変更は行われていない。

2.5.6　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、発生が稀であり、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 [89]。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 [13]。また、公表されている文献等の既知情報から、経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症の患者に対し、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、粘液水腫性昏睡及び経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症の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、粘液水腫性昏睡及び経口製剤による治療が適さない甲状腺機能低下症の患者に対し、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る。

2.5.7　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) 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. 【5.4-6】

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. 【5.4-7】

8) Sterling K, Chodos RB. Radiothyroxine turnover studies in myxedema, thyrotoxicosis, and hypermetabolism without endocrine disease. J Clin Invest. 1956;35(7):806-13. 【5.4-8】

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. 【5.4-9】

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. 【5.4-10】

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(11):5153-62. 【5.4-11】

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. 【5.4-12】

13) 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】

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. 【5.4-14】

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. 【5.4-15】

16) Hylander B, Rosenqvist U. Treatment of myxoedema coma-factors associated with fatal outcome. Acta Endocrinol (Copenh). 1985;108(1):65-71. 【5.4-16】

17) Bacci V, Schussler GC, Bhogal RS, Carter AC. Cardiac arrest after intravenous administration of levothyroxine. JAMA. 1981;245(9):920. 【5.4-17】

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. 【5.4-18】

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. 【5.4-19】

20) Olsen CG. Myxoedema coma in the elderly. J Am Board Fam Pract. 1995;8(5):376-83. 【5.4-20】

21) Yu CH, Stovel R, Fox S. Chorea - An unusual manifestation in a woman recovering from myxedema coma. Endocr Pract. 2012;18:e43-8. 【5.4-21】

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. 【5.4-22】

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. 【5.4-23】

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. 【5.4-24】

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. 【5.4-25】

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. 【5.4-26】

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. 【5.4-27】

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. 【5.4-28】

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. 【5.4-29】

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. 【5.4-30】

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. 【5.4-31】

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. 【5.4-32】

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. 【5.4-33】

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. 【5.4-34】

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. 【5.4-35】

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. 【5.4-36】

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. 【5.4-37】

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. 【5.4-38】

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. 【5.4-39】

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. 【5.4-40】

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. 【5.4-41】

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. 【5.4-42】

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. 【5.4-43】

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. 【5.4-44】

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. 【5.4-45】

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. 【5.4-46】

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. 【5.4-47】

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. 【5.4-48】

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. 【5.4-49】

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. 【5.4-50】

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. 【5.4-51】

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. 【5.4-52】

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. 【5.4-53】

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. 【5.4-54】

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. 【5.4-55】

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. 【5.4-56】

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. 【5.4-57】

58) 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. 【5.4-58】

59) Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. Crit Care Med. 1992 Feb;20(2):276-91. 【5.4-59】

60) Tsitouras PD. Myxedema coma. Clin Geriatr Med. 1995 May;11(2):251-8. 【5.4-60】

61) Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2000 Dec 1;62(11):2485-90. 【5.4-61】

62) Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. Rev Endocr Metab Disord. 2003;4(2):137-41. 【5.4-62】

63) Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. J Intensive Care Med. 2007;22(4):224-31. 【5.4-63】

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. 【5.4-64】

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. 【5.4-65】

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. 【5.4-66】

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. 【5.4-67】

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. 【5.4-68】

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. 【5.4-69】

70) Hampton J. Thyroid gland disorder emergencies: thyroid storm and myxedema coma. AACN Adv Crit Care. 2013 Jul-Sep;24(3):325-32. 【5.4-70】

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. 【5.4-71】

72) Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. Emerg Med Clin North Am. 2014 May;32(2):303-17. 【5.4-72】

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. 【5.4-73】

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. 【5.4-74】

75) Schurman K, Masri N, Richards R, Borne D. A case of refractory hypothyroidism. J Investig Med. 2010;58:391. 【5.4-75】

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. 【5.4-76】

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. 【5.4-77】

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. 【5.4-78】

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. 【5.4-79】

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. 【5.4-80】

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. 【5.4-81】

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 LT_4 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. 【5.4-82】

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. 【5.4-83】

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. 【5.4-84】

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. 【5.4-85】

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. 【5.4-86】

87) Sato T, Suzuki Y. Presence of triiodothyronine, no detectable thyroxine and reverse triiodothyronine in human milk. Endocrinol Jpn. 1979;26(4):507-13. 【5.4-87】

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. 【5.4-88】

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