# 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

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

あすか製薬株式会社

# 目次

略語一覧表 ..... 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 ..... 3
2.6.4.1 まとめ ..... 3
2.6.4.2 分析法 ..... 3
2.6.4.3 吸収 ..... 3
2.6.4.4 分布 ..... 4
2.6.4.5 代謝 ..... 6
2.6.4.6 排泄 ..... 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 ..... 8
2.6.4.9 考察及び結論 ..... 8
2.6.4.10 図表 ..... 9
2.6.4.11 参考文献 ..... 9

# 表

表 2.6.4-1. 雄性ラットに[$^{125}$I]$T_4$ を反復静脈内投与した後の組織中[$^{125}$I]$T_4$ 及び $T_3$ 濃度 ..... 5
表 2.6.4-2. 妊娠ラットに[$^{125}$I]$T_4$ を単回静脈内投与した後の[$^{125}$I]$T_4$ の胎盤通過性 ..... 6
表 2.6.4-3. 授乳期ラットに[$^{131}$I]$T_4$ を腹腔内投与した後の[$^{125}$I]$T_4$ の乳汁移行 ..... 7
表 2.6.4-4. 雄性ラットに $T_4$ を 3 週間経口投与後に CyA を単回経口及び静脈内投与（10 mg/kg）したときの血中 CyA の薬物動態学的パラメータ ..... 8

# 図

図 2.6.4-1. 正常（Control）及び甲状腺摘除（Tx）雄性ラットに[$^{13}C_9$]$T_4$ を単回静脈内投与（1.5 μg/kg）した後の血清中[$^{13}C_9$]$T_4$ 濃度推移 ..... 4
図 2.6.4-2. $T_4$ の代謝経路 ..... 6

# 略語一覧表

| 略語 | 省略しない形 | |
|---|---|---|
| | 日本語 | 英語 |
| $AUC_{0-24}$ | 0～24 時間の血清中濃度－時間曲線下面積 | Area under the serum concentration -time curve from 0 to 24 hours |
| $CL_{tot}$ | 全身クリアランス | Total clearance |
| CyA | シクロスポリン A | Cyclosporin A |
| mdr | 多剤耐性 | Multi drug resistance |
| MRT | 平均滞留時間 | Mean residence time |
| LC/MS/MS | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry |
| RIA | ラジオイムノアッセイ | Radioimmunoassay |
| $rT_3$ | リバーストリヨードチロニン | Reverse-triiodothyronine |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 | Elimination half-life |
| $t_{1/2\alpha}$ | 分布相の消失半減期 | Elimination half-life at distribution phase |
| $t_{1/2\beta}$ | 消失相の消失半減期 | Elimination half-life at terminal phase |
| $T_3$ | トリヨードチロニン | Triiodothyronine |
| $T_4$ | チロキシン | Thyroxine |
| Vdss | 定常状態時の分布容積 | Distribution volume at steady-state |

## 2.6.4　薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1　まとめ

レボチロキシンは生体内で分泌される甲状腺ホルモン（チロキシン：$T_4$）と同一であり、その経口製剤（チラーヂン S 錠）は、あすか製薬が国内において約 50 年にわたる販売実績を有し、長く使用されている。

レボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの血中甲状腺ホルモン（$T_4$、トリヨードチロニン：$T_3$）濃度の変動について、経口投与したときの変動との比較並びに $T_4$ 及び $T_3$ の生理的濃度範囲との比較を文献情報により検討した結果、本剤を申請用量で静脈内投与しても、既承認の経口製剤と同様に、血中 $T_4$ 及び $T_3$ 濃度は生理的濃度の範囲内となることが推察された。また、本剤の静脈内投与による $T_4$ の曝露量が、既承認の経口製剤投与時の $T_4$ の曝露量を超えることはないこと、及び国内外でレボチロキシンナトリウムを静脈内投与したときの $T_4$ の薬物動態に明らかな差異はないことが確認された（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2）。

以上のことから、本剤の申請に当たっては新たな薬物動態試験の実施は不要と判断し、既承認の経口剤の情報、海外の申請添付資料及び公表文献等を参考資料として、$T_4$ の薬物動態情報を以下にまとめた。

### 2.6.4.2　分析法

該当なし

### 2.6.4.3　吸収

#### （1）　単回投与

##### 1）　ラット静脈内投与

正常及び甲状腺摘除雄性 CD(SD)ラット（n=5）に[$^{13}C_9$]$T_4$ を単回静脈内投与（1.5 μg/kg）し、投与後 5 分、それ以降、24 時間ごとに 2 週間連続採血して血清中[$^{13}C_9$]$T_4$ 濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS）にて測定した。投与後の血清中[$^{13}C_9$]$T_4$ 濃度は正常及び甲状腺摘除ラットで異なる推移を示し、その消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 0.6 ± 0.02 及び 1.19 ± 0.10 day であった [1)]（図 2.6.4-1）。

甲状腺摘除雄性 Wistar ラット（n=4）に $T_4$ を単回静脈内投与（30 μg/kg）し、投与後 168 時間までの血漿中 $T_4$ 濃度をラジオイムノアッセイ（RIA）法にて測定した。血漿中 $T_4$ 濃度は投与後 5 分から二相性（$t_{1/2\alpha}$：0.5 hr、$t_{1/2\beta}$：22.5 hr）で減少し、血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は 398.7 μg·hr/dL となった [2)]。

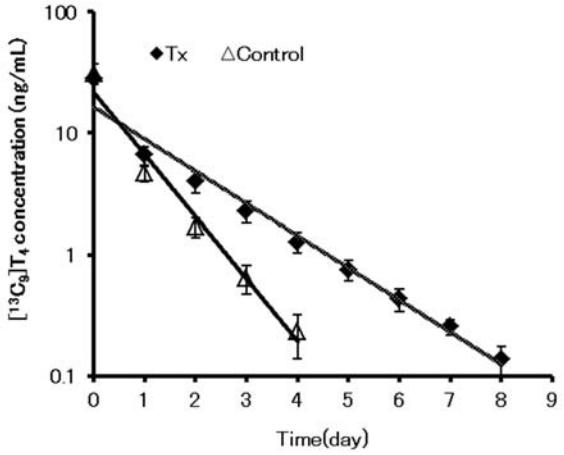



**図 2.6.4-1. 正常（Control）及び甲状腺摘除（Tx）雄性ラットに[$^{13}C_9$]$T_4$を単回静脈内投与（1.5 μg/kg）した後の血清中[$^{13}C_9$]$T_4$濃度推移**

平均値 ± 標準誤差（n=5）

**2） イヌ静脈内投与**

甲状腺摘除雄性ビーグル犬（n=4）に $T_4$ を単回静脈内投与（10 μg/kg）し、投与後 168 時間までの血漿中 $T_4$ 濃度を RIA（ダイナボット社製）法にて測定した。血漿中 $T_4$ 濃度は投与後 5 分から二相性（$t_{1/2\alpha}$：0.9 ± 0.4 hr、$t_{1/2\beta}$：21.7 ± 6.6 hr）で減少し、$AUC_{0\text{-}24}$ は 101.5 ± 16.3 μg·hr/dL となった [3]。

**（2） 反復投与**

該当資料なし

## 2.6.4.4 分布

**（1） タンパク結合**

$T_4$ は血中においてそのほとんどが 3 種の血漿タンパク質（thyroxine-binding globulin、transthyretin 及び albumin）と結合しており、ヒトにおける遊離型の $T_4$ は総 $T_4$ の 0.02%である [4]。

**（2） ラット組織分布**

雄性 Wistar ラット（n=6）にヨウ化カリウムを持続静脈内投与（100 μg/100g body weight/day、実験期間中継続）し、投与 5 日目に[$^{125}$I]$T_4$（5.9 μCi/100 g/day）を投与液に加え、持続静脈内投与した。[$^{125}$I]$T_4$ 投与 4 日後、更に[$^{131}$I]$T_3$（9.1 μCi/100 g/day）を加え、最大 13 日間併用投与したときの組織中放射能濃度を測定した。組織中 $T_4$ 及び $T_3$ は、薄層クロマトグラフィーを用いて分画し、それぞれの放射能を測定した。[$^{125}$I]$T_4$ は血漿中及び肝臓、腎臓に多く、小脳及び大脳皮質への分布は少なかった（表 2.6.4-1）。[$^{125}$I]$T_4$ から生成した[$^{125}$I]$T_3$ は腎臓、脳下垂体前葉及び肝臓に多く分布していた [5]。

**表 2.6.4-1. 雄性ラットに[$^{125}$I]$T_4$ を反復静脈内投与した後の組織中[$^{125}$I]$T_4$ 及び $T_3$ 濃度**

| 組織 | 組織中放射能濃度（%dose/g × $10^{-3}$） | |
|---|---|---|
| | [$^{125}$I]$T_4$ | [$^{125}$I]$T_3$ |
| 大脳皮質 | 61 ± 13 | 59 ± 12 |
| 小脳 | 77 ± 27 | 56 ± 22 |
| 脳橋 | 232 ± 39 | 59 ± 20 |
| 視床下部 | 214 ± 46 | 35 ± 7 |
| 脳（その他） | 97 ± 15 | 71 ± 11 |
| 延髄 | 164 ± 45 | 48 ± 7 |
| 脊髄 | 135 ± 20 | 39 ± 5 |
| 胸腺 | 97 ± 32 | 21 ± 4 |
| 脾臓 | 97 ± 45 | 28 ± 3 |
| リンパ節 | 271 ± 88 | 27 ±7 |
| 顎下腺 | 168 ± 56 | 34 ± 9 |
| 脳下垂体前葉 | 124 ± 37 | 134 ± 38 |
| 副腎 | 291 ± 39 | 55 ± 17 |
| 甲状腺 | 646 ± 301 | [a] |
| 膵臓 | 107 ± 28 | 30 ± 8 |
| 前立腺 | 95 ± 23 | 13 ± 2 |
| 精巣 | 155 ± 69 | 10 ± 4 |
| 精嚢 | 134 ± 29 | 17 ± 5 |
| 精巣上体 | 137 ± 44 | 7 ± 2 |
| 褐色脂肪 | 87 ± 25 | 20 ± 6 |
| 肺 | 320 ± 122 | 41 ± 13 |
| 横隔膜 | 96 ± 25 | 21 ± 4 |
| 心臓 | 141 ± 73 | 25 ± 7 |
| 骨格筋 | 83 ± 17 | 14 ± 3 |
| 胃 | 161 ± 46 | 16 ± 4 |
| 結腸 | 223 ± 72 | 59 ± 18 |
| 十二指腸 | 173 ± 41 | 46 ± 10 |
| 空腸 | 185 ± 39 | 59 ± 5 |
| 回腸 | 184 ± 45 | 69 ± 12 |
| 盲腸 | 361 ± 82 | 74 ± 27 |
| 腎臓 | 460 ± 88 | 152 ± 33 |
| 肝臓 | 803 ± 171 | 116 ± 29 |
| 赤血球 | 47 ± 15 | 4 ± 1 |
| 血漿 | 1901 ± 621 | 9 ± 2 |

平均値 ± 標準偏差（精巣上体及び胃は n=5、血漿及びその他の組織は n=6）、[a] Nonthyroglobulin bound fraction

### （3） 胎盤通過性

妊娠 16、18 及び 20 日目の SD(CD)ラット（n=6）に[$^{125}$I]$T_4$ を単回静脈内投与（3 μCi/head）した 3 時間後の母動物及び胎児の血清中放射能濃度を測定した。妊娠 20 日目の動物において、投与した放射能の母動物から胎児への移行量は約 80 pg/hr とわずかであり、胎児の $T_4$ 産生量（7.95 ng/hr/100 g body weight）の 1%に満たなかった（表 2.6.4-2）[6)]。

**表 2.6.4-2. 妊娠ラットに[$^{125}$I]$T_4$ を単回静脈内投与した後の[$^{125}$I]$T_4$ の胎盤通過性**

| 妊娠（日） | 血清中濃度（% dose/mL） | | F − M[a] × $10^{-3}$ | $K_F$[b] × $10^{-3}$ | TR[c]（pg/hr） |
|---|---|---|---|---|---|
| | 母動物 | 胎児 | | | |
| 16 | 1.045 ± 0.161 | 0.003 ± 0.001 | 2.8 ± 0.3 | 0.131 ± 0.015 | 80.3 |
| 18 | 0.946 ± 0.130 | 0.009 ± 0.004 | 8.0 ± 2.0 | 0.463 ± 0.196 | |
| 20 | 1.340 ± 0.120 | 0.042 ± 0.002 | 31.0 ± 3.0 | 1.516 ± 0.147 | |

平均値 ± 標準偏差（n=6）

[a] % dose/mL at 3 hr in fetus/% dose/mL at 3 hr in mother

[b] Placental transfer of [$^{125}$I]$T_4$, from the mother to the fetus assuming that $K_R$, the placental transfer of $T_4$ from the fetus to the mother, equals $K_F$

[c] Production rate (53 ng/hr/100 g Body weight) × $K_F$ at 20 days of gestation

## 2.6.4.5 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るが（図 2.6.4-2）、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。脱ヨード化における脱ヨード酵素にはタイプ I、II、III の 3 種類がある [7,8)]。

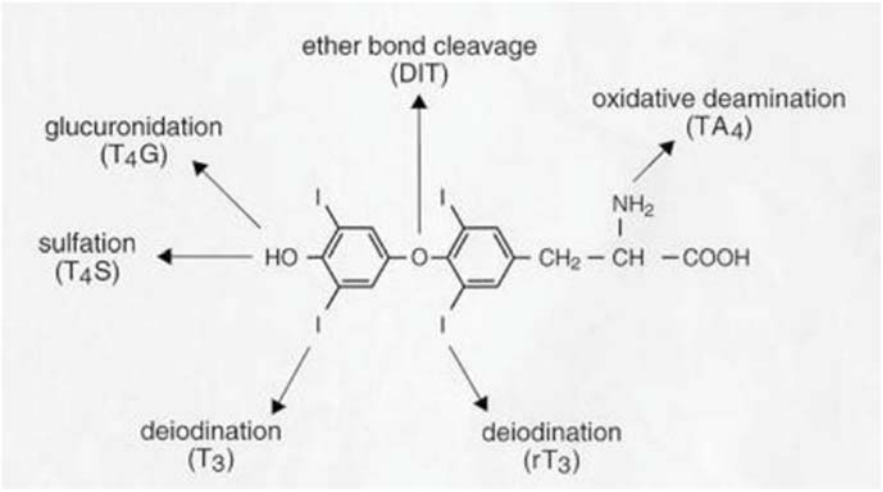



**図 2.6.4-2. $T_4$ の代謝経路**

### 2.6.4.6　排泄

胆管カニュレーションを施した SD(CD)ラット（n=22）に[$^{131}$I]$T_4$ を単回静脈内投与（7～28 μg/kg）し、投与後 0～6 及び 6～24 時間に排泄された胆汁中及び尿中放射能をウェル型 NaI（タリウム活性化）シンチレーションカウンターを用いて測定した。投与した放射能は投与 24 時間後までに胆汁中及び尿中にそれぞれ 23.8%及び 29.7%が排泄され、投与 6 時間後までに胆汁中へ排泄される放射能の約 67%が $T_4$、$T_3$、$rT_3$ などのグルクロン酸抱合体であった [9,10]。

胆管カニュレーションを施したイヌ（n=19）に[$^{131}$I]$T_4$ を単回静脈内投与（1.1～4.9 μg/kg）し、投与後 0～6 及び 6～24 時間に排泄された胆汁中及び尿中放射能を測定した。投与した放射能はラットと同様に投与 24 時間後までに胆汁中及び尿中にそれぞれ 20.6%及び 20.3%が排泄され、投与 6 時間後までに胆汁中へ排泄される放射能の約 44%が $T_4$、$T_3$、$rT_3$ などのグルクロン酸抱合体であった [9,11]。

胆汁中に排泄されるグルクロン酸抱合体の一部は、消化管において加水分解された後、腸肝循環により再吸収された [8]。

授乳期（出産後 17～19 日）の雌性 Long-Evans 系ラット（n=8）に[$^{131}$I]$T_4$ を腹腔内投与（1～25 μg/head）し、投与後 6 及び 24 時間に血漿中及び乳汁中放射能濃度をオートラジオグラフィーにより測定した。乳汁中 $T_4$/血漿中 $T_4$ 濃度比は 1 未満であり、乳汁への排泄は少なかった（表 2.6.4-3）[12]。

**表 2.6.4-3. 授乳期ラットに[$^{131}$I]$T_4$ を腹腔内投与した後の[$^{125}$I]$T_4$ の乳汁移行**

| 投与量（μg） | 投与後 6 時間 | | | 投与後 24 時間 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 濃度（% dose/mL） | | 乳汁/血漿 | 濃度（% dose/mL） | | 乳汁/血漿 |
| | 乳汁 | 血漿 | | 乳汁 | 血漿 | |
| 1 | 0.04 | 0.30 | 0.13 | 0.14 | 0.19 | 0.74 |
| | 0.10 | 0.74 | 0.14 | 0.27 | 0.48 | 0.56 |
| 2 | 0.03 | 0.21 | 0.14 | 0.05 | 0.10 | 0.50 |
| | 0.08 | 0.80 | 0.10 | 0.13 | 0.36 | 0.36 |
| 10 | 0.07 | 0.44 | 0.16 | 0.88 | 0.23 | 0.38 |
| | 0.13 | 0.77 | 0.17 | 0.12 | 0.34 | 0.34 |
| 25 | 0.12 | 0.68 | 0.18 | 0.13 | 0.27 | 0.48 |
| | 0.15 | 0.62 | 0.24 | 0.16 | 0.29 | 0.55 |

### 2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

雄性 Wistar 系ラット（n=4）に生理食塩液又は $T_4$ を 3 週間経口投与（8 μg/kg/day）し、最終投与後 24 時間に Cyclosporin A（CyA）を単回静脈内及び経口投与（各 10 mg/kg）したときの血液中 CyA 濃度を蛍光偏光免疫測定法（ダイナボット社製）にて測定した。$T_4$ 処置したラットに

CyA を経口投与したときの血中 CyA 濃度は、未処置のラットと比べ有意に低値を示し、$AUC_{0\text{-}24}$ 及びバイオアベイラビリティはそれぞれ約 1/5 及び 1/4 に減少した（表 2.6.4-4）。一方、CyA を静脈内投与したときの血中 CyA の $AUC_{0\text{-}24}$ 及びバイオアベイラビリティは、未処置のラットと比べやや低値となったものの有意差は認められなかった。これらの要因として、$T_4$ 処置により十二指腸における multi drug resistance (mdr)1a 及び mdr1b の発現が誘導されたことで小腸上部からの CyA の吸収が減少したものと示唆された [13]。

**表 2.6.4-4. 雄性ラットに $T_4$ を 3 週間経口投与後に CyA を単回経口及び静脈内投与（10 mg/kg）したときの血中 CyA の薬物動態学的パラメータ**

| パラメータ | 未処置 | $T_4$ 処置 |
|---|---|---|
| 静脈内投与 | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL） | 48.3 ± 4.4 | 39.7 ± 7.7 |
| MRT（hr） | 5.74 ± 1.22 | 5.54 ± 1.92 |
| Vdss（L/kg） | 1.19 ± 0.32 | 1.39 ± 0.68 |
| $CL_{tot}$（mL/hr/kg） | 207 ± 56 | 252 ± 52 |
| 経口投与 | | |
| $AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL） | 13.8 ± 4.8 | 2.71 ± 0.78[a] |
| Bioavailability（%） | 28.6 | 6.8 |

平均値 ± 標準偏差（n=4）

Pharmacokinetic parameters were estimated according to model-independent moment analysis.

[a]Significantly different from no treatment at $p < 0.01$. (student's t-test)

## 2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

## 2.6.4.9　考察及び結論

甲状腺摘除ラットに[$^{13}C_9$]$T_4$ を静脈内投与したときの血清中[$^{13}C_9$]$T_4$ 濃度の $t_{1/2}$ は正常ラットの約 2 倍に延長し、甲状腺機能低下により血清中からの消失延長が認められた。また、甲状腺摘除ラット及びイヌに $T_4$ を静脈内投与したときの血漿中 $T_4$ 濃度の $t_{1/2}$ は、いずれも二相性で減少し、種間で同等の $t_{1/2}$ を示した。

$T_4$ は血中においてそのほとんどがタンパク質と結合しており、遊離型の $T_4$ はごくわずかである。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、脳への分布は少なく、胎児への移行も少なかった。

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、脱ヨード酵素には 3 種類のタイプが存在する。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、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 20～30%が排泄された。また、ラットにおいて乳汁への放射能の排泄は少なかった。

ラットにおいて、$T_4$ の反復経口投与による、十二指腸における mdr1a 及び 1b の発現誘導が示唆された。

### 2.6.4.10　図表

該当項目中に記載した。

### 2.6.4.11　参考文献


1) 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. 【4.3-39】

2) 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. 【4.3-40】

3) 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. 【4.3-41】

4) Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. Thyroid. 2000;10(2):141-9. 【4.3-42】

5) 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. 【4.3-43】

6) Dussault JH, Coulombe P. Minimal placental transfer of L-thyroxine (T4) in the rat. Pediatr Res. 1980;14(3):228-31. 【4.3-44】

7) Darras VM, Van Herck SL. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. J Endocrinol. 2012;215(2):189-206. 【4.3-45】

8) Wu SY, Green WL, Huang WS, Hays MT, Chopra IJ. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. Thyroid. 2005;15(8):943-58. 【4.3-46】

9) 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. 【4.3-47】

10) Flock EV, Bollman JL. The effect of thiouracil on the metabolism of L-thyroxine. Biochem J. 1963;84:621-6. 【4.3-48】

11) Flock EV, Bollman JL, Grindlay JH, Stobie GH. Partial deiodination of L-thyroxine. Endocrinology. 1961;69:626-37. 【4.3-49】

12) 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. 【4.3-50】

13) 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. 【4.3-51】