

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本甲状腺学会・日本救急医学会・日本内分泌学会・日本病院総合診療医学会の4学会共同要望)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1位 (全1要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>レボチロキシナトリウム</p>
	<p>販売名</p>	<p>Levothyroxine Sodium for Injection (米国) L-Thyroxin Henning Inject (独国) L-THYROXINE SERB (仏国) LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION (加国)</p>
	<p>会社名</p>	<p>APP Pharmaceuticals, LLC (米国) Henning Berlin/Sanofi (独国) SERB Laboratoires (仏国) PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA (加国)</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本甲状腺学会 日本救急医学会 日本内分泌学会 日本病院総合診療医学会 (選定理由) 適応疾患の初期治療にあたる担当医は、上記学会のいずれかに所属していることが多いため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	粘液水腫性昏睡/重症甲状腺機能低下症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはレボチロキシナトリウムとして初回量 50～200 µg を静脈内注射する。その後、50～100 µg を 1 日 1 回点滴静注し、意識障害が改善するまで継続する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)錠剤、散剤は本邦既承認であるが、静注剤は本邦未承認であり、剤型追加が必要と考え要望するものである。
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	<p>約 7～90 人</p> <p><推定方法></p> <p>1. 厚生労働科学研究費補助金の調査¹⁾より推定 推定患者数：7 人/年 推定方法：調査期間における患者数 (24 人) ÷ 調査期間 (3.5 年) ¹⁾: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)</p> <p>2. 人口動態調査及び疾病罹患率より推定 推定患者数：28 人/年 推定方法：人口²⁾ (125,957 千人) × 罹患率³⁾ (0.22 人/百万人当たり/年) ²⁾:平成 24 年人口動態調査 上巻 付録 第 3 表-1 ³⁾:J. Endocrinol (2004) 180, 347-350</p> <p>3. 粘液水腫性昏睡死亡数及び粘液水腫性昏睡死亡率より推定</p>	

	<p>推定患者数①：90人/年（死亡率：16.7%¹⁾の場合） 推定患者数②：60人/年（死亡率：25.0%⁴⁾の場合） 推定患者数③：29人/年（死亡率：52.2%⁵⁾の場合） 推定方法：粘液水腫性昏睡死亡数⁶⁾（15人/年）÷ 粘液水腫性昏睡死亡率 ⁴⁾:Med Klin (Munich). (1997) 92, 521-524 ⁵⁾:Crit Care. (2008) 12, R1 ⁶⁾:平成24年人口動態調査 下巻 死亡 第1表-2</p>
国内の承認内容（適応外薬のみ）	（効能・効果及び用法・用量を記載する）
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠） 粘液水腫性昏睡は甲状腺機能低下症を基盤に他因子の重層により発症する脳機能不全である。早期に適切な治療が為されないと未だに死亡率の高い疾患である。頻度及び認知度が低いいため、甲状腺疾患と気づかれにくかったり、原因不明の昏睡／心不全として救急医療現場で扱われている場合も少なくないと考えられる。治療法としては、甲状腺ホルモンの静注投与が世界標準でありながら、本邦には静注製剤が存在せず甚だ不十分な医療体制であったといえる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠） 粘液水腫性昏睡は、早期に治療を開始しなければ生命に関わる疾患である。しかし、本邦では粘液水腫性昏睡に対する効能を有する薬剤はなく、治療法も確立されていない。 この事態を打開すべく、日本甲状腺学会では本疾患を臨床重要課題に指定し、治療指針の作成を進めている（下表）。</p>

粘液水腫性昏睡治療指針（案）より抜粋

粘液水腫性昏睡と診断したら（疑ったら）、初期の治療が critical である。基本的には ICU での管理とし、呼吸・循環状態をモニターしながら治療をする。

1) 全身管理

- ・呼吸状態の管理
- ・循環動態の管理
- ・電解質異常などの補正

2) 副腎皮質ステロイドの投与

- ・副腎不全の合併

3) 甲状腺ホルモンの投与

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（T₄）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。リオチロン（T₃）～50 μg/日を併用することもある。

注）大量投与（T₄ 500 μg/日以上、あるいは T₃ 75 μg/日以上）がよいのか、あるいは少量投与がよいのか、また静脈内投与がよいのか、非静脈内（経鼻胃管など）投与がよいかの結論はでていない。しかし、現在では T₄ が投与されることが多く、かつ大量投与は控えられる傾向にある。

4) 誘因の除去

- ・抗菌薬の投与
- ・誘因と考えられる薬剤の中止

（出典：日本甲状腺学会雑誌、2013 Vol. 4 No. 1 p. 50 より一部改編⁷⁾）

指針案にもあるとおり、治療は全身管理を基本に、副腎皮質ホルモンの投与、感染症等の誘因の除去がなされると同時に、発症の基盤である甲状腺機能低下の改善を目的とした甲状腺ホルモンの補充が必須である。

ホルモン補充には、諸外国ではレボチロキシン（T₄）静注製剤が古くより経験的に使用されており、その経静脈投与が標準法として文献、成書等に記載されている。また、後述のとおり、欧米等 6 カ国のうち米国、独国、仏国及び加国で承認されており、既に世界的には標準的療法に位置付けられている。

そのような中、本邦では静注製剤が存在せず、代用法・変法として、経口 T₄ 製剤を経鼻胃管から投与する方法等が採られてきた。しかし、粘液水腫性昏睡では腸間膜の浮腫及び腸管蠕動の低下がみられ、経鼻胃管投与した甲状腺ホルモン製剤がどの程度吸収されるか予測することが困難である。更に、甲状腺ホルモン製剤は

	効果発現に時間を要するため、施療側は投与量・投与間隔等が手探りの状況で治療を行わなくてはならなかったのが現状である。こうした状況下において、静注製剤は DRUG DELIVERY の意味で最も確実である。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	Levothyroxine Sodium for Injection (APP Pharmaceuticals, LLC) ⁸⁾
	効能・効果	粘液水腫性昏睡
	用法・用量	<u>レボチロキシナトリウムの初回投与量は 300~500 µg を静脈内投与し、維持量は 50~100 µg を静脈内投与する。経口投与が可能になるまで投与する。</u> なお、年齢、全身健康状態、心臓リスク因子 (不整脈、頻脈、心筋虚血及び心筋梗塞、うっ血性心不全) 並びに粘液水腫の臨床重症度及び持続期間を考慮し、初回投与量及び維持量を決定する。心臓病疾患のある高齢者には特に注意して使用し、場合によっては推奨範囲の下限を下回ることも含める。
	備考	レボチロキシナトリウム注射剤と経口レボチロキシシン製品の相対的バイオアベイラビリティは確立されていない。臨床経験から経口投与と静脈内投与の相対的バイオアベイラビリティは 48~74% とされ、患者個々に吸収特性が異なることから、経口投与の開始後 2、3 週間では TSH 及び甲状腺ホルモンを測定しながら、投与量を調整する。
英国	販売名 (企業名)	不明
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	L-Thyroxin Henning Inject. (Henning Berlin/Sanofi) ⁹⁾
	効能・効果	<u>甲状腺機能低下症昏睡</u>
	用法・用量	初回投与量は、500 µg を 2~3 分で静脈

		内投与、又は 50 mL を 30～60 分で点滴投与する。2 日目から、1 日当たり 100 µg を昏睡状態から覚めるまで投与する。その後は、1 日当たり 300～500 µg を点滴投与又は静脈内投与する。
	備考	
仏国	販売名（企業名）	L-THYROXINE SERB (Laboratoires SERB) ¹⁰⁾
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中枢性及び末梢性甲状腺機能低下症 ・ TSH レベルを低下させるべき状況 ・ 粘液水腫性昏睡 ・ 嚥下困難な甲状腺機能低下症患者
	用法・用量	<p>注射剤（静注又は筋注）は経口投与が不可能である場合にのみ使用し、投与量は甲状腺機能低下症の程度、患者年齢、個々の感受性に応じて適宜増減する。</p> <p><u>粘液水腫性昏睡の場合：</u> 通常投与量は、成人で一日平均 100 µg を経静脈内投与する。初回投与量は 500 µg を推奨し、250 mL の生理食塩液に加えてゆっくりと点滴静注する。</p> <p><u>重症甲状腺機能低下症の場合：</u> ホルモン補充療法として 1 日 25 µg から開始し、約 1 週間間隔で 1 日用量を 25 µg 増加させ、成人で 1 日 1 回平均 100～150 µg となるよう漸増的に慎重投与する。</p>
備考	治療前に用量を調節するため T3、T4 及び TSH の放射免疫測定、若しくはホルモンヨードの定量の実施を推奨する。また、ある投与量で十分に長く安定した場合は、新たな生物学的検査を行い、過量投与を防ぐために T3 及び T4 濃度を測定した後、甲状腺機能低下症における末梢性 TSH 濃度の正常化について確認する。	
加国	販売名（企業名）	LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION (PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA) ¹¹⁾
	効能・効果	先天性又は後天性甲状腺機能低下症における補充及び追加療法（亜急性甲状腺炎の回復期における一過性甲状腺機能低下症を除く）【特定の適応症として甲状腺性、下垂体性及び視床下部性の甲状腺機能低下症を含む】
	用法・用量	経口投与しているレボチロキシナトリウム投与量を緊急補充する必要がある

		<p>る場合は静脈内投与を、嚥下困難な場合には静脈内又は筋肉内投与を行い、皮下投与は推奨しない。</p> <p>初回の静脈内投与量は既に確立されている経口投与量の約半分を投与すべきであるが、<u>粘液水腫性昏睡においては、末梢の T₄ プールを補充するために通常、300～500 μg のレボチロキシナトリウムを速やかに投与する。初回投与後は患者が安定し、経口投与が可能となるまで、1日 75～100 μg の静脈内投与を行う。</u></p>	
	備考	<p>心臓病患者に対する高用量レボチロキシナトリウムの急速静脈内投与はリスクを否定できないため、粘液水腫性昏睡と心臓血管疾患との相対的リスクを鑑みることなしに静脈内治療を実施すべきではない。</p>	
	豪国	販売名（企業名）	不明
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所 に下線）</p>	
	米国	ガイドライン名	
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>		
	ガイドライン		

		ンの根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライン名		
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
		ガイドライン名		
独国		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	仏国		ガイドライン名	
			効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

	備考	
--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて 2013 年 7 月 1 日に検索した (1949~2013 年)。

A. ("myxoedema"[All Fields] OR "myxedema"[MeSH Terms] OR "myxedema"[All Fields]) AND ("coma"[MeSH Terms] OR "coma"[All Fields]) AND ("laevothyroxine"[All Fields] OR "thyroxine"[MeSH Terms] OR "thyroxine"[All Fields] OR "levothyroxine"[All Fields]) AND intravenous[All Fields] (Result : 27)

1. Limit : Randomized Controlled Trial, Humans

Result : 0

2. Limit : Clinical Trial, Humans

Result : 0

B. ("laevothyroxine"[All Fields] OR "thyroxine"[MeSH Terms] OR "thyroxine"[All Fields] OR "levothyroxine"[All Fields]) AND intravenous[All Fields] (Result : 874)

1. Limit : Randomized Controlled Trial, Humans

Result : 35

2. Limit : Clinical Trial, Humans

Result : 58

2) JMEDPlus 及び JSTPlus を用いて 2013 年 3 月 25 日に検索した (1949~2013 年)。

L1 甲状腺ホルモン

L2 注射剤 OR 静脈内投与 OR 静脈注射 OR 静注

L3 L1 AND L2 (Result : 870)

上式 1) A では、「粘液水腫性昏睡、レボチロキシン及び経静脈内」を含むように検索した結果、27 件の文献が抽出できたが、無作為化比較試験 (RCT) 及び臨床試験 (CT) 等には該当しなかった。そこで上式 1) B では、「レボチロキシン及び経静脈内」を含むように検索したところ、RCT 及び CT でそれぞれ 35 及び 58 件の文献が抽出できたが、いずれにおいても純粹に粘液水腫性昏睡の RCT 及び CT 等に当たる文献は見つからなかった。

これに対して、上式 2) では、870 件が抽出でき、表題確認より薬物動態試験に関連した下記文献 1 件が該当した。

<海外における臨床試験等>

1) レボチロキシナトリウム製品である Synthroid 及び Levothroid の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティに関する予備的研究 (Maxon HR, Ritschel WA, Volle CP, Eldon MA, Chen IW, Fernandez MF, et al. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983 Aug;21(8):379-82.)¹²⁾

試験デザイン	非盲目試験、ランダム化並行群間比較試験						
対象	21名の健常男性(18~28歳、正常体型で類似の身長・体重) L-thyroxine 投与前における各群比較						
	群名称	人数	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	T ₄ (µg/dL)	TSH(µU/mL)
	Syn 注射液	5	23.8±1.1	179.5±3.6	79.5±4.6	7.0±1.0	1.7±0.4
	Syn 経口服液	6	24.3±1.6	181.3±3.8	82.6±7.9	6.9±1.0	2.2±0.7
	Syn 錠	5	23.6±0.9	180.0±7.2	79.0±7.6	7.7±0.5	3.7±0.6
	Lev 錠	5	24.0±1.0	180.0±5.0	83.7±10.5	7.6±1.2	2.9±1.0
主な除外基準	心電図、全血球計算値、血清総たん白/アルブミン、クレアチニン、ALP、SGOT、SGPT、BIL、T ₄ 、T ₃ 、TBG 結合能及び T ₃ レジン取り込み試験において、21名の検査値はいずれにおいても基準値内で正常であった。						
試験方法	各製品の剤型によらず、レボチロキシンの平均投与量を 180 µg とし、Synthroid (Syn) は注射液、経口服液又は錠剤を静脈内又は経口投与し、Levothroid (Lev) は錠剤を経口投与した。静脈内投与の採血ポイントは、投与 0、5、10、15、30、45 及び 60 分後、並びに 2、4、6、10、24 及び 48 時間後であり、経口投与の採血ポイントは、5 及び 10 分後を除く静脈内投与の採血時間に投与 8 時間後を加えたものとした。各バイオアベイラビリティ (BA) は投与 0~50 時間後までの T ₄ 血清濃度-時間曲線下面積を基に算出した。						
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 絶対的バイオアベイラビリティ (F) = 平均 AUC_{p.o.} / 平均 AUC_{i.v.} 相対的バイオアベイラビリティ (EBA) = 平均 AUC_{p.o.錠.} / AUC_{p.o.液.} 						
測定項目	AUC ₀₋₅₀ (µg/mL・h)、T _{max} (h)、C _{max} (µg/mL)						
結果	デザイン	投与量(µg)	AUC	T _{max}	C _{max}	F (%)	EBA (%)
	Syn 注射液 (静脈内投与)	182±15	0.468 ± 0.274	0	0.050 ± 0.014	100	-
	Syn 経口服液 (経口投与)	190±18	0.412 ± 0.352	4.2±3.4	0.018 ± 0.010	88.0	100
	Syn 錠 (経口投与)	179	0.307 ± 0.176	4.0±2.3	0.037 ± 0.032	65.5	74.5

	Lev 錠 (経口投与)	178	0.336 ± 0.260	2.25±1.3	0.017 ± 0.008	71.7	81.5
<p>健常被験者においてレボチロキシナトリウム 175 µg の用量を経口補充したときの BA は、Lev 又は Syn のいずれの製品間で明らかな違いはなかった。</p> <p><日本における臨床試験等※> なし。</p>							

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 米国国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて 2013 年 7 月 1 日に検索した (検索対象期間: 1949~2013 年)。
(("myxoedema"[All Fields] OR "myxedema"[MeSH Terms] OR "myxedema"[All Fields]) AND ("coma"[MeSH Terms] OR "coma"[All Fields])) (Result : 351)

1. Limit : Review

Result : 69

2. Limit : Meta-Analysis

Result : 0

上記文献のうち、粘液水腫性昏睡の治療の現状が記載されている Review を以下に示す。

Myxedema Coma. Reviews Endocrinol. Metab. Disorders 4:137-141, 2003. Fliers E, Wiersinga WM.¹³⁾

粘液水腫性昏睡の発生率は低く、至適治療レジメンの根拠となる対照試験が欠乏しているものの、粘液水腫性昏睡と診断された患者には、非経口製剤による甲状腺ホルモン補充を実施すべきという一般的な合意が示されている。

その中で、多くの臨床医が用いる治療レジメンとして「甲状腺機能正常値の約 50% の体内循環 T4 量を速やかに回復させるため、初回投与量として 300~500 µg の T4 を静脈内投与し、以降は経口投与が可能になるまで 1 日当たり 50~100 µg の T4 を継続投与する」方法が紹介され^{14,15)}、T4 静注投与が大部分の著者に推奨されている事が示されている¹⁵⁻¹⁸⁾。

また、T4 の静脈内投与開始後 24~48 時間以内に臨床的改善が見られないときは、T3 の静脈内投与を必要とする場合もあることが記載されている¹⁹⁾と共に、高用量のホルモン補充療法についての注意喚起もなされている²⁰⁾。

また、静注製剤と経口製剤の位置づけについて言及している論文と、記載の概

略を以下に示す。

Thyroid Emergencies. Med Clin. N. Am 96:385-403, 2012. Klubo-Gwiezdzinska J & Wartofsky L.²¹⁾

「静注製剤が使用可能である。経鼻胃管で経口薬を投与する事も可能だが、経口は誤嚥と吸収不全の問題があり、危険をはらんでいる。」

Thyroid Function and Diseases: Hypothyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 36:595-615, 2007. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD.²²⁾

「治療開始時は静注ルートを用いるべきである。患者の状態が改善したら経口ルートを用いる事も可能である。」

Thyroid Emergencies. Reviews Endocrinol. Metab. Disorders. 4:129-136, 2003. Sarlis NJ, Gourgiotis L.²³⁾

「初期治療を経口投与で開始する事は、誤嚥や腸管吸収不良を考えると実際的ではない。」

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) ハリソン内科学書 (第 17 版、McGrawHill 社、2008. p.2233)²⁴⁾

「集中治療を行っても未だに致死率の高い疾患である。初日に T4 500 µg を静注、その後数日 50~100 µg/日が投与される事が多い。静注製剤が使用できない場合、経口薬を経鼻胃管で投与する方法があるが、腸管浮腫のため、吸収効率は障害されている」と記載されている。また、T3 静注製剤の使用等数種の変法についても紹介されている。

2) ウイリアムス内分泌学 (第 10 版、Saunders 社、2002. p.446-7)²⁵⁾

「循環遅滞・代謝低下・腸管吸収低下のため、経口・経皮・筋注投与のいずれも効果の予測は不能であり、静注製剤が望ましい。初回に T4 500~800 µg を枯渇した甲状腺ホルモンプールを補充するために投与し、その後毎日 100 µg ずつ投与する」と記載されている。

3) ワーナー&イングバー甲状腺学 (第 7 版、Lippincott Raven 社、1996. p.871-7)²⁶⁾

「大量か小~中等量か、T4 か T3 か、等の議論はある」と記載されているが、製剤については、常識の如く「『静注投与』と記載されており、患者が意識を取り戻したら経口も可」といった記載となっている。

<日本における教科書等>

1) 今日の治療指針 2013 年度版 (山口 徹ら. 医学書院、2013. Volume 55. p.679-80)²⁷⁾

粘液水腫性昏睡の治療方針として下記の方法が記載されている。

低換気、循環不全、低体温、低 Na 血症などに対する全身管理を行いながら、副腎皮質ホルモンと甲状腺ホルモン製剤を投与する。副腎皮質ホルモンは水溶性ハイドロコトニ注 1 回 100~500 mg を点滴静注する。甲状腺ホルモンは胃

ゾンデからチラーヂン S 錠 (50 µg) 1 錠 分 1 で投与する。TSH と遊離 T₄ レベルをチェックしながら漸増して、維持量まで調節する。

2) 甲状腺疾患診療マニュアル初版第 1 刷 (田上 哲也ら. 診断と治療社、2009. p.89-90)²⁸⁾

粘液水腫性昏睡の治療法として下記の方法が記載されている。

①欧米には甲状腺ホルモン静注製剤があり、わが国でも試薬をベースに静注製剤を作成して使用する専門施設が古くからあるが²⁹⁾、近年の倫理審査の厳格さと疾患頻度の低さを考慮すると、ほとんどの施設では常備・使用は現実的ではなかろう。本稿では経口製剤を用いる場合を記載する。

②まず、昏睡なので経鼻胃管を用い、腸管運動低下や浮腫による吸収不良も考慮し大量投与するのが通常である。T₄ 単独、T₃ 単独、T₄/T₃ 併用など、諸法あるが、T₄ の場合は初期投与量はかなりの大量を必要とする。なお、T₃ の投与の際は潜在する虚血性心疾患の顕性化に注意を必要とする。

3) 甲状腺疾患治療マニュアル (高見 博ら. 南江堂、2002. p.64-67)²⁹⁾

粘液水腫昏睡の治療法として下記の方法が記載されている。

I. サイロキシン投与方法

300~500 µg の L-T₄ を one shot で静注する³⁰⁾。24 時間後には血中総 T₄ 値が 3~5 µg/dL 上昇することが期待できる。翌日からは 50~100 µg/日の L-T₄ を静注するか、経口摂取が可能となっていれば 100~200 µg/日を経口で与える。

II. トリヨードサイロニン投与方法

10 µg の L-T₃ を 4 時間ごとに、あるいは 25 µg の L-T₃ を 12 時間ごとに静注。経口摂取が可能となった時点で、経口薬とする。

III. 混合法

①200~300 µg の L-T₄ と 25 µg の L-T₃ を one shot で静注。12 時間後に 25 µg の L-T₃、24 時間後に 100 µg の L-T₄、その後は意識回復まで 50 µg の L-T₄ を静注する。

②L-T₄ を one shot で 200~300 µg 静注。24 時間後に 100 µg、第 3 病日からは 50 µg/日静注投与。L-T₃ は 10 µg を 8 時間ごとに、T₄ の経口服薬が可能になるまで静注する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. (JAMA, vol 273, No. 10, 808-812 1995)³¹⁾

アメリカ甲状腺学会が策定したガイドラインのうち、「粘液水腫性昏睡」の項に下記の記載がある。

粘液水腫性昏睡の治療にはレボチロキシン及び/又はリオサイロニンの静注だけでなく、グルココルチコイド投与が行なわれる。

粘液水腫性昏睡の患者は適切なモニターを行ないながら、内分泌疾患専門医の参加を得て集中治療室で行なうべきである³²⁾。

<日本におけるガイドライン等>

1) 粘液水腫性昏睡治療指針 (案)

(日本甲状腺学会雑誌、2013 Vol. 4 No. 1 p. 50)⁷⁾

「3) 甲状腺ホルモンの投与」の項に以下の記載がある。

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。レボチロキシシン(T₄) 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(T₃) ~50 µg/日を併用することもある。

注) 大量投与(T₄ 500 µg/日以上、あるいは T₃ 75 µg/日以上)がよいのか、あるいは少量投与がよいのか、また静脈内投与がよいのか、非静脈内(経鼻胃管など)投与がよいかの結論はでていない。しかし、現在では T₄ が投与されることが多く、かつ大量投与は控えられる傾向にある。

2) 厚生労働省 難病情報センター 内分泌代謝疾患分野 粘液水腫性昏睡・6 治療法³³⁾ (http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan_pdf2011/s-naibunpitu1.pdf) この URL は 2011 年版であるが、以下には 2012 年上程予定の版を掲載した)。

甲状腺ホルモン補充・呼吸/循環/体温管理・副腎皮質ホルモン補充・誘因除去が必須である。甲状腺ホルモン補充法としては、欧米では T₄ の注射薬が本症の標準的治療法で、必要に応じて T₃ 製剤が併用されている。一方、本邦で市販される甲状腺ホルモン製剤は、経口 T₄ (錠剤と散剤)、経口 T₃ (錠剤と散剤)、乾燥甲状腺末の経口薬のみで、注射製剤をすぐ使用できる施設は殆ど無い。現実には注射製剤は自家調製(実験試薬より溶解・滅菌)や個人輸入をして使用するしかなく、一般には変法としての経口薬胃管投与や自家調製坐剤等の現場での工夫で治療が行われている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 上項 3 (4) の 2) に記載したとおり、一部の研究者・施設が自家調製しながら、苦労しながら使用しているのが現状である(資料 1-6)。主な検討対象は、粘液水腫性昏睡であるが、資料 7 のような吸収障害患者には静注投与が必須であるし、甲状腺機能低下症で平素より甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者が手術や消化管障害等で摂食が不能になる際も静注投与が必須となる(資料 3-6)。

資料 1: 病院薬局製剤第 6 版: 日本病院薬剤師会 監修 医事日報社³⁴⁾

資料 2: 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)¹⁾
笠井喜久男・平岩哲也・田中祐司・山本智英・伊藤光泰
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

資料 3: 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 5 報):
静注製剤の安全な実施法の確立³⁵⁾
田中祐司・伊藤光泰・伊藤 充・大塚文男・笠井貴久男・平岩哲也・山本智英
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 24 年度分担研究報告書

資料 4: 粘液水腫性昏睡の治療指針の作成~甲状腺ホルモン注射製剤の効果・安全性と安定的調製法~³⁶⁾

田中祐司・白石美絵乃・大野洋介・山本頼綱
厚生労働科学研究費補助金（難治疾患克服研究事業）ホルモン受容機構異常に関する調査研究 平成 24 年度 研究報告会/公開セミナー（平成 25 年 1 月 25 日（金）霞ヶ関コモンゲート西 30 階 C2-3）

資料 5：レボチロキシン注射薬(L-T4 注射薬)の長期安定な院内調製/保存法の検討³⁷⁾

白石美絵乃, 山本頼綱, 山崎知子, 奥富秀典, 松本直人, 曾根原亘, 田中祐司
日本内分泌学会雑誌 89(1):266, 2013

資料 6：甲状腺ホルモン注射薬の普及に向けた簡便で長期安定な院内調製/保存/投与方法開発への取り組み³⁸⁾

白石美絵乃, 山本頼綱, 草薙真澄, 栗原鮎美, 濱野邦久, 濱田耕司, 内田香介, 藤井博子, 山崎知子, 盛田幸司, 田中祐司
日本内分泌学会雑誌 88(2):524, 2012

資料 7：重度の吸収障害で LT4 投与方法に苦慮した甲状腺機能低下症の一例³⁹⁾

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, 三好智子, 三村由香里, 小倉俊郎, 名和秀起, 槇野博史
日本甲状腺学会雑誌 3(1) 41-45, 2012

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 下記の理由から、要望効能・効果は妥当であると考えらる。

- ・米国及び仏国で「粘液水腫性昏睡」の適応症を有し、独国においても同義語である「甲状腺機能低下症昏睡」の適応症を有すること
- ・海外での総説や成書における定義・診断基準を踏まえ、日本甲状腺学会が現在、改訂中の「粘液水腫性昏睡の診断基準」及び「粘液水腫性昏睡治療指針」において、静注用製剤の標準的使用を強く意図していること

< 要望用法・用量について >

1) 我々は本邦でも欧米と同様に本剤が使用できるよう、以下のとおり要望する。

「通常、成人にはレボチロキシンナトリウムとして初回量 50～200 µg を静脈内注射する。その後、50～100 µg を 1 日 1 回点滴静注し、意識障害が改善するまで継続する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」

< 臨床的位置づけについて >

1) 医療上の有用性の項にも記載のとおり、レボチロキシン静注製剤は欧米等 6 ヶ国のうち米国、独国、仏国及び加国で承認されており⁸⁻¹¹⁾、粘液水腫性昏睡のホルモン補充に世界標準として広く使用されている^{13, 21-26, 29)}。

また、本剤が承認されれば日本で初めての粘液水腫性昏睡に適応を持つ薬剤となり第一選択となることも間違いない。粘液水腫性昏睡自体は稀であるが、母

地たる慢性甲状腺炎は多数存在する上に、甲状腺全摘術後の甲状腺機能低下症も増加すると予測されている。これらが重症化・顕性化したり消化管の問題（手術・吸収障害など）でさらされる昏睡の危機に対し、静注製剤による確実なホルモン補充が可能となれば、本症死亡率の低下への寄与が期待できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 治療法自体が世界標準法であり、製剤も欧米では粘液水腫性昏睡に適応を持ち、使用されている実績もあるため、試験は不要と思われる。また、症例数が少なく、かつ致死的状态での治療開始を余儀なくされるため、対象患者に対する試験の実施も極めて困難と思われる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 笠井 貴久男, 平岩 哲也, 田中 祐司, 山本 智英, 伊藤 光泰. ホルモン受容機構異常に関する調査研究. 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). 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 201128163A, 平成 24 年 5 月.
- 2) 人口動態調査. 平成 24 年 上巻 付録 第 3 表-1【年次・性・年齢別人口.-総数-】 2013 年 9 月 5 日.
- 3) 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 Feb;180(2):347-50.
- 4) Reinhardt W, Mann K. Incidence, clinical picture and treatment of hypothyroid coma. Results of a survey. Med Klin (Munich). 1997 Sep 15;92(9):521-4.
- 5) 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.
- 6) 人口動態調査. 平成 24 年 下巻 死亡 第 1 表-2【死亡数、性・死因 (死因基本分類) 別】 2013 年 9 月 5 日.
- 7) 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.
- 8) Levothyroxine Sodium for Injection. Full Prescribing Information. APP Pharmaceuticals, LLC. United States, December 20, 2012.
- 9) L-Thyroxin Henning® inject. Henning Berlin/Sanofi, ROTE LISTE 2013. 74 005
- 10) L-THYROXINE SERB, solution for injection. ANNEXE I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. SERB Laboratoires.
- 11) ^{Pr}LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION. PRODUCT MONOGRAPH. PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA INC, December 19, 2011.
- 12) 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.
- 13) Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003 May;4(2):137-41.
 - 14) Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am.* 1985 Sep;69(5):1005-17.
 - 15) Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):59-74.
 - 16) Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993 Jun;22(2):279-90.
 - 17) Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med.* 1992 Feb;20(2):276-91.
 - 18) Myers L, Hays J. Myxedema coma. *Crit Care Clin.* 1991 Jan;7(1):43-56.
 - 19) Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. In: Degroot LJ, Jameson JL. editors. *Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p.1491-506.
 - 20) Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999 Dec;9(12):1167-74.
 - 21) Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):385-403.
 - 22) Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595-615.
 - 23) Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003 May;4(2):129-36.
 - 24) Myxedema coma. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGrawHill Companies, Inc; 2008. p.2233.
 - 25) Larsen PR, Davies TF. Myxedema coma. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. editors. *Williams textbook of endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2002. p.446-7.
 - 26) Wartofsky L. Chapter 75: Myxedema coma. In: Braverman LE, Utiger RD. editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.871-7.
 - 27) 赤水 尚史. C 粘液水腫性昏睡. 山口 徹, 北原 光夫, 福井 次矢 編. 今日の治療指針 2013 年版 (Volume 55、第 1 刷). 東京: 医学書院; 2013. p.679-80.
 - 28) 田中 祐司. D 粘液水腫性昏睡の診断と治療. 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 (初版第 1 刷). 東京: 診断と治療社; 2009. p.89-90.
 - 29) 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.
 - 30) Wilmar M, Wiersinga MD. 9.9 Myxedema coma. *Thyroid Disease Manager.* September 4, 2010. [<http://www.thyroidmanager.org/>]
 - 31) Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA.* 1995 Mar 8;273(10):808-12.

- 32) Gavin LA. Thyroid crises. *Med Clin North Am.* 1991 Jan;75(1):179-93.
- 33) 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 粘液水腫性昏睡. 2011 年 [http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan_pdf2011/s-naibunpitu1.pdf]
- 34) 病院薬局製剤 [第 6 版]. 日本病院薬剤師会 編. L-チロキシンナトリウム注射液 ▼日本医大. 東京: 医事日報社; 2008. p.53-4.
- 35) 田中 祐司, 伊藤 光泰, 伊藤 充, 大塚 文男, 笠井 貴久男, 平岩 哲也, 他. ホルモン受容機構異常に関する調査研究. 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 5 報): 静注製剤の安全な実施法の確立. 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 24 年度分担研究報告書 201231023A, 平成 25 年 5 月.
- 36) 田中 祐司, 白石 美絵乃, 大野 洋介, 山本 頼綱. ホルモン受容機構異常に関する調査研究. ~甲状腺ホルモン注射製剤の効果・安全性と安定的調製法~. 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 24 年度研究報告会/公開セミナー (平成 25 年 1 月 25 日 (金) 霞ヶ関コモンゲート西 30 階 C2-3)
- 37) 白石 美絵乃, 山本 頼綱, 山崎 知子, 奥富 秀典, 松本 直人, 曾根原 亘, 他. レボチロキシン注射薬 (L-T4 注射薬) の長期安定な院内調製/保存法の検討. *日本内分泌学会雑誌.* 2013;89(1):266.
- 38) 白石 (小西) 美絵乃, 山本 頼綱, 草薙 真澄, 栗原 鮎美, 濱野 邦久, 濱田 耕司, 他. 甲状腺ホルモン注射薬の普及に向けた簡便で長期安定な院内調製/保存/投与方法開発への取り組み. *日本内分泌学会雑誌.* 2012;88(2):524.
- 39) 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 投与方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.