

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|----------|----------------------------------|--|
| 会社名 | あすか製薬株式会社 | |
| 要望された医薬品 | 要望番号 | III-①-80 |
| | 成分名 (一般名) | レボチロキシナトリウム (レボチロキシナトリウム水和物、Levothyroxine Sodium Hydrate : JAN) |
| | 販売名 | Levothyroxine Sodium for Injection (米国) L-Thyroxin Henning [®] Inject (独国) L-THYROXINE SERB, solution for injection (仏国) Pr ^r LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION (加国) |
| | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <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 (要望された効能・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 (要望された用法・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 μ gを静脈内注射する。その後、50~100 μ g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。 |

| | | |
|-------------------|--|---|
| | <p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p> | <p><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、静注製剤は本邦未承認であり、剤形追加が必要と考え要望するものである。</p> |
| | <p>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> | <p>約 <u>7~72 人</u></p> <p><推定方法></p> <p>1. 厚生労働科学研究費補助金の調査^{要望-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) ^{要望-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^{企業-1)} (125,074 千人) × 罹患率^{要望-3)} (0.22 人/百万人当たり/年) ^{企業-1)}:平成 25 年人口動態調査 上巻 付録 第 3 表-1 ^{要望-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 推定患者数①：72 人/年 (死亡率：16.7%^{要望-1)}の場合) 推定患者数②：48 人/年 (死亡率：25.0%^{要望-4)}の場合) 推定患者数③：23 人/年 (死亡率：52.2%^{要望-5)}の場合) 推定方法：粘液水腫性昏睡死亡数^{企業-2)} (12 人/年) ÷ 粘液水腫性昏睡死亡率 ^{要望-4)}:Med Klin (Munich). (1997) 92, 521-524 ^{要望-5)}:Crit Care. (2008) 12, R1 ^{企業-2)}:平成 25 年人口動態調査 下巻 死亡 第 1 表-2</p> |
| <p>現在の国内の開発状況</p> | <p><input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p> | |
| <p>企業</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> | |

| | |
|--|--|
| <p>としての開発の意思</p> | <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>粘液水腫性昏睡は、重度の甲状腺機能低下症を主病態とし、早期に治療を開始しなければ生命にかかわる致死的救急疾患である^{企業-3)}。既に欧米では本疾患の効能・効果を有するレボチロキシ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代表的な教科書、成書等に記載されていることから、企業としては、医療上の必要性の高い医薬品として開発する意思を表明する。</p> <p>なお、開発製剤については、早期に開発を進めるため、既に欧米で粘液水腫性昏睡の効能・効果を有し販売されている静注製剤を導入することで対応したい。</p> |
| <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、分類した根拠について記載)</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 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1) 粘液水腫性昏睡は、甲状腺機能低下症 (原発性又は中枢性) を基に発症し、低体温・呼吸不全・循環不全などから中枢神経に障害が及び、早期に治療を開始しなければ生命にかかわる致死的救急疾患であること。</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</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1) 粘液水腫性昏睡の治療において、甲状腺ホルモンの投与は必須となっているが、本邦では、粘液水腫性昏睡の効能・効果を有する薬剤がないこと。</p> <p>2) 一方、欧米では、粘液水腫性昏睡の効能・効果を有するレボチロキシナトリウムの静注製剤が承認・販売され、その経静脈投与が標準的治療として文献、成書等に記載されていること。</p> <p>3) 粘液水腫性昏睡は、早期に治療を開始しなければ生命にかかわることから、迅速に投与するためには、凍結乾燥製剤より用時溶解が不要な水溶性注射剤が適していると考えられる。</p> |

| | |
|------|--|
| する。) | 現在、米国、独国、仏国及び加国で粘液水腫性昏睡に使用されている静注製剤の中で、水溶性注射剤は仏国 SERB 社の「L-THYROXINE SERB」(1982 年承認) だけであり、既に 30 年以上の販売実績を有する本製剤を導入することで、医療現場における簡便性、迅速性等への寄与及び安全性情報等の共有化が期待できること。 |
| 備考 | |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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に下線) |
| 米国 | 販売名 (企業名) | Levothyroxine Sodium for Injection (Fresenius Kabi USA, LLC) <small>企業-4)</small> |
| | 効能・効果 | <u>レボチロキシナトリウム注射薬は粘液水腫性昏睡の治療を適応とする。重要な使用制限として、レボチロキシナトリウム注射薬と経口レボチロキシ</u> <u>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。患者を経口レボチロキシ</u> <u>ン製品からレボチロキシナトリウム注射薬に切り替える際は、適切な投薬変更法について検討されて</u> <u>いないことから慎重投与すること。</u> |
| | 用法・用量 | <u>用量</u> <u>レボチロキシナトリウム注射薬を初回負荷用量として 300~500mcg を静脈内投与し、その後、臨床的に適</u> <u>であれば患者が経口療法に耐えられるまで維持量として 50~100mcg を 1 日 1 回投与すること。レボチロキシ</u> <u>ナトリウム注射薬の開始用量と維持量を決定する際は、年齢、全身状態、心臓危険</u> <u>要因、及び粘液水腫の臨床的重症度、粘液水腫症状の持続期間を考慮すること。</u> <u>レボチロキシナトリウム注射薬は甲状腺機能低下患者でこのホルモンの循環中濃度を徐々に上昇させ、半減期は約 9~10 日である。レボチロキシ</u> <u>ナトリウム注射薬の連日投与は、患者が経口用量に耐えられ、臨床的に安定</u> |

| | | |
|----|----------|---|
| | | <p>するまで維持すること。甲状腺機能低下症の長期治療の場合、甲状腺機能正常状態を維持するためレボチロキシン経口剤を使用すること。レボチロキシンナトリウム注射薬と経口レボチロキ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。診療ベースでは、経口投与とレボチロキシンナトリウム注射薬静脈内投与の相対的バイオアベイラビリティは48%~74%の範囲と推定される。患者の吸収特性と経口レボチロキシン製品の処方差により、経口レボチロキシン開始後の数週間間はTSHと甲状腺ホルモン値を測定し、適宜、用量を調整すること。</p> <p>高齢者及び心血管疾患患者への投与 静脈内レボチロキシンは高齢者や心血管系の基礎疾患を有している者において心毒性を伴うことがあり、それには不整脈、頻脈、心筋の虚血、並びに梗塞、又はうっ血性心不全の悪化、及び死亡等がある。従って、これらの集団では推奨範囲の下限値の量で投与する等、慎重投与が必要であろう。</p> <p>復元時の指示事項 凍結乾燥レボチロキシンナトリウム注射薬は5mLの米国薬局方0.9%塩化ナトリウム注射液のみを無菌的に添加して復元すること。完全に混和するようバイアルを振盪すること。得られる溶液の最終濃度は100mcgと500mcgのバイアルについてそれぞれ、約20mcg/mLと100mcg/mLとなる。復元された医薬品は防腐剤を含まず、4時間安定である。未使用分は廃棄すること。レボチロキシンナトリウム注射薬は決して他の輸液に添加しないこと。非経口医薬品は溶液や容器が許す場合は、必ず投与前に粒子状物質や変色がないか目視確認すること。</p> |
| | 備考 | |
| 英国 | 販売名（企業名） | |
| | 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) <small>企業-5)</small> |
| | 効能・効果 | 甲状腺機能低下症昏睡 |
| | 用法・用量 | 初日は、静脈内注射 0.5mg を 2-3 分、又は 50mL を点滴で 30-60 分。二日目から、一日当たり 0.1mg を昏睡状態から覚めるまで。その後は、点滴か、静脈内注射により一日当たり 0.3 から 0.5mg の間を投与する。 |
| | 備考 | |
| 仏国 | 販売名（企業名） | L-THYROXINE SERB, solution for injection (SERB) <small>企業-6)</small> |
| | 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> ・完全か不完全かにかかわらず、中枢又は末梢由来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 濃度が低下するあらゆる状態 ・粘液水腫性昏睡 ・嚥下障害のある甲状腺機能低下症患者 |
| | 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> ・経口投与ができない場合にのみ、注射用剤（経静脈又は筋肉内）が使用される。 ・用量は甲状腺機能低下症の重症度、患者の年齢及び個々の感受性によって異なる。 ・治療に先立ち、用量を適合させるために、T3、T4、TSH の放射免疫測定もしくはホルモンによるヨード症（hormonal iodemia）の判定を実施することが推奨される。 ・重度の生物学的甲状腺機能低下症の場合、完全ホルモン補充療法には、成人で 1 日 1 回平均 100~150µg の単回投与が必要である。本用量は、慎重に漸増して達成される。1 日 25µg の用量で開始し、1 週間ごとに 1 日用量を 25µg を目途に増加する。 ・十分な期間、用量が安定して保たれたならば、新たな生物学的コントロールを行う。T3 及び T4 の測定により、過量投与がないことを確認し、また末梢由来の甲状腺機能低下症の場合、TSH が正常であることを確認すること。 ・粘液水腫性昏睡：用量は成人の場合、<u>1 日当たり平均 100µg であり、通常直接静脈内投与する。第 1 日に 500µg</u> |

| | | |
|----|----------|---|
| | | <p>の負荷投与することが提唱され、その際には生理食塩液 250mL 中でゆっくりと静脈内点滴投与することが推奨される。</p> <p>注意：甲状腺機能低下症はほとんどの場合慢性疾患であり、無期限に治療を継続する必要がある。</p> |
| | 備考 | <p>心血管疾患の既往がある場合、心電図モニタリングを実施する必要がある。</p> |
| 加国 | 販売名（企業名） | <p>^{Pr}LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION (PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA, INC) <small>企業-7)</small></p> |
| | 効能・効果 | <p>注射用レボチロキシナトリウムは以下の目的に用いられる：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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先天性又は後天性甲状腺機能低下症（原因を問わない）に対する補充療法。具体的な適応症は、原発性（甲状腺性）、二次性（下垂体性）及び三次性（視床下部性）甲状腺機能低下症である。原発性甲状腺機能低下症は、甲状腺腫の有無を問わず、甲状腺の機能欠損、原発性萎縮、先天性部分又は完全欠損、手術、放射線照射又は薬物の影響により生じる可能性がある。 <p>速やかな補充が必要な場合には、静脈内投与用のレボチロキシナトリウムの代わりに経口製剤を用いてよい。また、経口投与ができない場合には、レボチロキシナトリウムは静脈内投与又は筋肉内投与を用いてよい。</p> <p>高齢者：データなし。 小児：データなし。</p> |
| | 用法・用量 | <p>投与上の留意事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・補充療法の目標は、臨床的及び生化学的な甲状腺機能正常状態を達成し、それを維持することである。 <p>このような目標を達成するのに十分なレボチロキシンの用量は、患者の年齢、体重、心血管系の状態、合併症（妊娠を含む）、併用薬及び治療中の疾患の性質など様々な要因により異なる（「警告及び使用上の注意」－「全般」を参照のこと）。用量は個々の患者ごとに決定</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>し、患者の臨床反応及び臨床検査値の定期的な評価に基づいて調節しなければならない（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「全般」を参照のこと）。</p> <p>用法 速やかな補充が必要な場合には、静脈内投与用のレボチロキシナトリウムの代わりに経口製剤を用いてよい。また、経口投与ができない場合には、レボチロキシナトリウムは静脈内投与又は筋肉内投与を用いてよい。 皮下からの T4 の流入は非常に緩徐で、注射液量、解剖学的注射部位、周囲温度及び静脈攣縮の有無など、多くの要因に依存することが諸研究により明らかになっているため、注射用レボチロキシナトリウムの皮下投与は推奨されない。 レボチロキシンは半減期が長いため、特定の用量のレボチロキシナトリウムの治療効果は4～6週間で最大効果に達しない可能性がある。 基礎疾患として心血管疾患のある患者、高齢者及び副腎機能不全を合併している患者にレボチロキシンを投与する場合は、注意すること（「警告及び使用上の注意」—「心血管」を参照のこと）。</p> <p>溶解 レボチロキシナトリウム凍結乾燥品を溶解する際には、5mL の米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液のみを用い、無菌操作にて添加する。静菌剤は完全な溶解を妨げるおそれがあるため、静菌食塩水（USP 収載品）を使用しないこと。バイアルを振とうし、完全に混合すること。溶解後は直ちに使用すること。他の静注液に添加しないこと。単回投与用バイアル。未使用溶液は廃棄すること。 他の非経口投与製剤と同様、溶液及び容器が許す限り、溶液の透明度、粒子状物質の有無、沈殿の有無、変色及び漏れがないかどうか静注用混合液を確認すること。濁っていたり、粒子状物質、沈殿、変色又は漏れがみられたり</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>した溶液は使用しないこと。</p> <p>推奨用量及び用量調節 投与開始時の非経口用量は、レボチロキシナトリウム錠で既に定められている経口用量の約半量とすること。</p> <p>特定の患者集団 A) 成人及び成長と思春期が終了した小児における甲状腺機能低下症（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「成人」を参照のこと）。臨床評価及び臨床検査を通常は6～8週間間隔（重度の甲状腺機能低下症患者では2～4週間間隔）で行い、血清TSH濃度が正常化し、兆候及び症状が消失するまで必要に応じて用量を調節すること（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「成人」を参照のこと）。心臓の症状が発現又は悪化した場合は、心疾患の検査を行い、レボチロキシンの用量を減量すること（「警告及び使用上の注意」—「心血管」を参照のこと）。まれに、狭心症の悪化又は心虚血の他の兆候の悪化により、TSHを正常範囲内に到達させることができない場合がある。 高齢者においては、T4代謝の低下により、規定の補充量を変更してもよい。</p> <p>B) 小児用量—先天性又は後天性甲状腺機能低下症（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「小児」を参照のこと）。診断及び治療開始の遅れは、小児の知能と身体の成長及び発達に対して悪影響を及ぼす恐れがある。 過少治療及び過剰治療は避けるべきである（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「小児」を参照のこと）。 先天性甲状腺機能低下症に対する治療の目標は、正常な成長及び発達を達成し、維持することである。生後3年間は、血清T4濃度は正常範囲の上半分に入るように維持し、可能であれば血清TSH濃度を正常化すること。（「警告及び使用上の注意」—「モニタリング及び臨床検査」—「小児」を参照のこと。）</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|-------------------|--|--|--|
| | | <p>C) 妊娠 妊娠により、レボチロキシンの必要量が増加する可能性がある（「警告及び使用上の注意」—「特別な集団」—「妊婦」を参照のこと）。</p> <p>D) 粘液水腫性昏睡 粘液水腫性昏睡は、循環不良と代謝低下を特徴とする生命を脅かす緊急症であり、胃腸管からのレボチロキシナトリウムの吸収について予測がつかない場合がある。従って、粘液水腫性昏睡の治療には、経口甲状腺ホルモン製剤は推奨されない。静注用の甲状腺ホルモン製剤を投与すること。末梢における T4 の貯蔵量（通常 300～500μg）を補充するためには、直ちにレボチロキシナトリウムを急速投与すること。高齢者でもこのような投与法は良好な忍容性を示すが、心血管疾患のある患者に大量のレボチロキシナトリウムを急速静脈内投与した場合、必ずリスクが伴うのは明らかである。このような状況下で静脈内投与を行う場合には、必ず粘液水腫性昏睡と心血管疾患の相互のリスクを比較検討すること。この状況下での臨牀的判断により、レボチロキシナトリウムの静注用量を減量しなければならない場合がある。開始投与量の後は、患者の状態が安定して経口投与が可能となるまで、1日量 75～100μg を静脈内投与する。通常 24 時間で T4 濃度が正常化し、その後 T3 が徐々に増加する。通常は 24 時間以内に心拍出量、血圧、体温及び精神状態の改善がみられ、4～7 日で甲状腺機能低下症の多くの症状が改善する。</p> | |
| | 備考 | | |
| | 豪州 | 販売名（企業名） | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| 欧米等 6 か国での標準的使用状況 | <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 [欧米等 6 か国での標準的使用内容] | | |

| | | | |
|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| <p>(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のみ、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。)</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を下線） | | |
| | 米国 | 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 | |
| | 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 | |
| | 独国 | 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 | |
| | 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） | |

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|--|
| | | 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 | |
| | 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. 要望書に記載された無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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) レボチロキシン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.) 要望-12)

| | |
|--------|--|
| 試験デザイン | 非盲検試験、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 | 各製品の剤形によらず、レボチロキシンの平均投与量を 180 µg として、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±17 | 0.307 ± 0.176 | 4.0±2.3 | 0.037 ± 0.032 | 65.5 | 74.5 |
| | Lev 錠 (経口投与) | 178±12 | 0.336 ± 0.260 | 2.25±1.3 | 0.017 ± 0.008 | 71.7 | 81.5 |
| | 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><日本における臨床試験等*> なし。</p> <p>2. 企業が追加した無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況 下記検索データベース及び検索条件にて、2015年1月8日に検索し、表題</p> | | | | | | | |

及び抄録等より文献内容を確認した。

1) PubMed (1949～2015年)

A. ("myxoedema"[All Fields] OR "myxedema"[MeSH Terms] OR "myxedema"[All Fields]) AND ("coma"[MeSH Terms] OR "coma"[All Fields]) AND ("levothyroxine"[All Fields] OR "thyroxine"[MeSH Terms] OR "thyroxine"[All Fields] OR "levothyroxine"[All Fields]) AND intravenous[All Fields] (Result : 30)

1. Limit : Randomized Controlled Trial, Humans

Result : 0

2. Limit : Clinical Trial, Humans

Result : 0

B. ("levothyroxine"[All Fields] OR "thyroxine"[MeSH Terms] OR "thyroxine"[All Fields] OR "levothyroxine"[All Fields]) AND intravenous[All Fields] (Result : 897)

1. Limit : Randomized Controlled Trial, Humans

Result : 37

2. Limit : Clinical Trial, Humans

Result : 60

2) JMEDPlus (1981～2015年) 及び JSTPlus (1981～2015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 : 918)

上式1) A【myxedema coma、levothyroxine、intravenous】の検索では、合計30件の文献が抽出され、要望書検索時点(2013年7月1日)から3件が追加されたが、そのうち、無作為化比較試験(RCT)及び臨床試験(CT)等に該当するものはなかった。一方、B【levothyroxine、intravenous】の検索では、合計897件の文献が抽出され、要望書検索時点(2013年7月1日)から23件が追加された。そのうち、RCT(37件)及びCT(60件)でそれぞれ2件が追加されたが、いずれも粘液水腫性昏睡に該当するものはなかった。

上式2)の検索では、合計918件の文献が抽出され、要望書検索時点(2013年3月25日)から48件が追加されたが、そのうち、RCT及びCT等に該当するものはなかった。

追加情報

粘液水腫性昏睡は発生が稀な致命的救急疾患であり、大規模な比較試験は実施されていないが、以下に企業側の追加情報として、粘液水腫性昏睡及び甲状腺機能低下症患者を対象にレボチロキシンナトリウムの静注製剤を用いた臨床報告について、主な文献の内容を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) 粘液水腫性昏睡患者の死亡率に関連する因子：単一施設の治療患者 11 名を対象とした前向き試験 (Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. J Endocrinol. 2004;180(2):347-50.) 要望-3)

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 非盲検・ランダム化並行群間比較試験 |
| 対象 | 1985年1月から2002年12月までに当施設 (Vigo 大学病院) を受診したすべての粘液水腫性昏睡患者 11 名 |
| 試験方法 | 11名の患者を無作為に分け、L-チロキシンを投与した。 6名は初回用量 500μg (高用量) を静脈内投与し、遊離チロキシ値が正常化し経口薬が服用できるようになるまで 100μg/日を静脈内投与した。他の5名も同様に投与したが、初回高用量は行わなかった (低用量)。 |

| | |
|---------|---|
| 評価・観察項目 | 死亡率 体温、心拍数、遊離 T4、TSH、グラスゴースコア、APACHE II スコア等 |
|---------|---|

| 試験結果 | <p>粘液水腫性昏睡 11 名の臨床的及び臨床検査所見を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症例</th> <th>年齢</th> <th>性別</th> <th>甲状腺機能低下症のタイプ</th> <th>増悪因子</th> <th>組入れ時意識程度</th> <th>合併症</th> <th>遊離チロキシン(T4) (mmol/L)</th> <th>TSH (μU/mL)</th> <th>L-チロキシン用量</th> <th>転帰</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>84</td> <td>男性</td> <td>原発性</td> <td>尿路感染</td> <td>鈍麻</td> <td>胸水</td> <td>0.46</td> <td>51.3</td> <td>高用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>75</td> <td>女性</td> <td>続発性</td> <td>肺炎 敗血症</td> <td>昏睡</td> <td>貧血、DIC、ARDS、敗血症性ショック</td> <td>0.25</td> <td>0.43</td> <td>高用量</td> <td>死亡</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>70</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>腹部手術</td> <td>昏睡</td> <td>呼吸不全 ショック</td> <td>0.18</td> <td>71</td> <td>低用量</td> <td>死亡</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>65</td> <td>女性</td> <td>続発性</td> <td>尿路感染</td> <td>鈍麻</td> <td>心嚢液貯留</td> <td>0.23</td> <td>2.54</td> <td>高用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>20</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>腸チフス熱</td> <td>鈍麻</td> <td>貧血、肺炎</td> <td>0.28</td> <td>76.04</td> <td>低用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>81</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>イレウス</td> <td>昏睡</td> <td>呼吸不全、胸水、ショック</td> <td>0.17</td> <td>28</td> <td>低用量</td> <td>死亡</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>63</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>尿路感染</td> <td>鈍麻</td> <td>貧血 呼吸不全</td> <td>0.15</td> <td>38</td> <td>高用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>83</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>尿路感染</td> <td>昏睡</td> <td>なし</td> <td>0.15</td> <td>60.6</td> <td>高用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>79</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>呼吸器感染</td> <td>鈍麻</td> <td>なし</td> <td>0.15</td> <td>153</td> <td>低用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>47</td> <td>女性</td> <td>続発性</td> <td>尿路感染</td> <td>鈍麻</td> <td>貧血 呼吸不全</td> <td>0.37</td> <td>9.85</td> <td>高用量</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>82</td> <td>女性</td> <td>原発性</td> <td>肺炎</td> <td>鈍麻</td> <td>呼吸不全 ショック</td> <td>0.5</td> <td>78.2</td> <td>低用量</td> <td>死亡</td> </tr> </tbody> </table> <p>11名中4名が死亡し、死亡率は36.4%であった。 生存患者の平均年齢 (63.0±23.1 歳) は死亡患者 (77.0±5.6 歳) より低かったが有意差はなかった (p=0.27)。</p> | 症例 | 年齢 | 性別 | 甲状腺機能低下症のタイプ | 増悪因子 | 組入れ時意識程度 | 合併症 | 遊離チロキシン(T4) (mmol/L) | TSH (μU/mL) | L-チロキシン用量 | 転帰 | 1 | 84 | 男性 | 原発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 胸水 | 0.46 | 51.3 | 高用量 | 生存 | 2 | 75 | 女性 | 続発性 | 肺炎 敗血症 | 昏睡 | 貧血、DIC、ARDS、敗血症性ショック | 0.25 | 0.43 | 高用量 | 死亡 | 3 | 70 | 女性 | 原発性 | 腹部手術 | 昏睡 | 呼吸不全 ショック | 0.18 | 71 | 低用量 | 死亡 | 4 | 65 | 女性 | 続発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 心嚢液貯留 | 0.23 | 2.54 | 高用量 | 生存 | 5 | 20 | 女性 | 原発性 | 腸チフス熱 | 鈍麻 | 貧血、肺炎 | 0.28 | 76.04 | 低用量 | 生存 | 6 | 81 | 女性 | 原発性 | イレウス | 昏睡 | 呼吸不全、胸水、ショック | 0.17 | 28 | 低用量 | 死亡 | 7 | 63 | 女性 | 原発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 貧血 呼吸不全 | 0.15 | 38 | 高用量 | 生存 | 8 | 83 | 女性 | 原発性 | 尿路感染 | 昏睡 | なし | 0.15 | 60.6 | 高用量 | 生存 | 9 | 79 | 女性 | 原発性 | 呼吸器感染 | 鈍麻 | なし | 0.15 | 153 | 低用量 | 生存 | 10 | 47 | 女性 | 続発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 貧血 呼吸不全 | 0.37 | 9.85 | 高用量 | 生存 | 11 | 82 | 女性 | 原発性 | 肺炎 | 鈍麻 | 呼吸不全 ショック | 0.5 | 78.2 | 低用量 | 死亡 |
|------|---|----|--------------|-----------|--------------|----------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------|----|---|----|----|-----|------|----|----|------|------|-----|----|---|----|----|-----|-----------|----|----------------------|------|------|-----|----|---|----|----|-----|------|----|--------------|------|----|-----|----|---|----|----|-----|------|----|-------|------|------|-----|----|---|----|----|-----|-------|----|-------|------|-------|-----|----|---|----|----|-----|------|----|--------------|------|----|-----|----|---|----|----|-----|------|----|------------|------|----|-----|----|---|----|----|-----|------|----|----|------|------|-----|----|---|----|----|-----|-------|----|----|------|-----|-----|----|----|----|----|-----|------|----|------------|------|------|-----|----|----|----|----|-----|----|----|--------------|-----|------|-----|----|
| 症例 | 年齢 | 性別 | 甲状腺機能低下症のタイプ | 増悪因子 | 組入れ時意識程度 | 合併症 | 遊離チロキシン(T4) (mmol/L) | TSH (μU/mL) | L-チロキシン用量 | 転帰 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 84 | 男性 | 原発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 胸水 | 0.46 | 51.3 | 高用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 75 | 女性 | 続発性 | 肺炎 敗血症 | 昏睡 | 貧血、DIC、ARDS、敗血症性ショック | 0.25 | 0.43 | 高用量 | 死亡 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 70 | 女性 | 原発性 | 腹部手術 | 昏睡 | 呼吸不全 ショック | 0.18 | 71 | 低用量 | 死亡 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 65 | 女性 | 続発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 心嚢液貯留 | 0.23 | 2.54 | 高用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 20 | 女性 | 原発性 | 腸チフス熱 | 鈍麻 | 貧血、肺炎 | 0.28 | 76.04 | 低用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 81 | 女性 | 原発性 | イレウス | 昏睡 | 呼吸不全、胸水、ショック | 0.17 | 28 | 低用量 | 死亡 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 63 | 女性 | 原発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 貧血 呼吸不全 | 0.15 | 38 | 高用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 83 | 女性 | 原発性 | 尿路感染 | 昏睡 | なし | 0.15 | 60.6 | 高用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 79 | 女性 | 原発性 | 呼吸器感染 | 鈍麻 | なし | 0.15 | 153 | 低用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 47 | 女性 | 続発性 | 尿路感染 | 鈍麻 | 貧血 呼吸不全 | 0.37 | 9.85 | 高用量 | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 82 | 女性 | 原発性 | 肺炎 | 鈍麻 | 呼吸不全 ショック | 0.5 | 78.2 | 低用量 | 死亡 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

APACHE II スコア算出に用いた変数を下表に示す。

| 症例 | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ | ⑬ |
|----|------|-----|-----|----|------|------|-----|-----|-----|------|------|----|----|
| 1 | 34.5 | 110 | 39 | 24 | 68 | 7.32 | 133 | 4.4 | 1.2 | 40.7 | 3.6 | 13 | 18 |
| 2 | 34.4 | 108 | 124 | 25 | 54 | 7.30 | 122 | 5.5 | 2.4 | 31.0 | 5.4 | 4 | 32 |
| 3 | 33.9 | 115 | 38 | 15 | 204* | 7.31 | 144 | 3.9 | 1.4 | 39.3 | 6.2 | 3 | 29 |
| 4 | 34.9 | 74 | 104 | 14 | 76 | 7.35 | 124 | 2.8 | 1.1 | 44.0 | 4.6 | 8 | 17 |
| 5 | 34.2 | 72 | 114 | 11 | 64 | 7.34 | 128 | 3.5 | 1.1 | 19.0 | 22.0 | 14 | 14 |
| 6 | 34.8 | 68 | 38 | 10 | 505* | 7.30 | 126 | 6.0 | 1.4 | 29.0 | 4.0 | 8 | 34 |
| 7 | 35.0 | 88 | 124 | 20 | 68 | 7.42 | 110 | 4.1 | 1.5 | 29.0 | 16.0 | 13 | 18 |
| 8 | 35.0 | 95 | 65 | 22 | 58 | 7.48 | 122 | 3.5 | 1.4 | 31.4 | 8.0 | 9 | 20 |
| 9 | 34.8 | 128 | 52 | 18 | 58 | 7.41 | 120 | 3.9 | 1.2 | 35.6 | 9.5 | 13 | 19 |
| 10 | 34.9 | 112 | 144 | 23 | 60 | 7.31 | 126 | 4.6 | 0.9 | 29.0 | 15.4 | 13 | 20 |
| 11 | 33.6 | 80 | 38 | 10 | 360* | 7.30 | 120 | 2.7 | 1.3 | 33.0 | 14.0 | 6 | 31 |

①直腸温 (°C)、②動脈圧 (mmHg)、③心拍数 (回/分)、④呼吸数 (回/分)、⑤動脈血酸素分圧 (* FIO₂ が 0.05 超の場合の肺動脈血酸素分圧較差)、⑥動脈圧 pH、⑦血清中 Na (mEq/L)、⑧血清中 K (mEq/L)、⑨血清 Cr (mg/dL)、⑩ヘマトクリット (%)、⑪白血球数 (×10³)、⑫グラスゴースコア、⑬APACHE II スコア

生存患者と死亡患者間の体温、心拍数、遊離 T4 値 (0.27±0.15 vs 0.24±0.10mmol/L、p=0.71) 及び TSH 値 (55.90±50.27 vs 44.40±36.75mU/L) の平均値はいずれも差はなかった。

生存患者と死亡患者間のグラスゴースコアの平均値 (11.85±3.24 vs 5.25±2.21) 及び APACHE II スコアの平均値 (18.0±2.08 vs 31.5±2.08) に有意差が認められた (p<0.001 及び p<0.0001)。

更に、APACHE II スコア 20 超と 20 以下の患者の生存曲線 (19.83±5.98 日 (95%CI : 8.11~31.56) vs 40 日) を比較すると後者よりも前者が有意に低かった (ログランク p=0.031)。

入院時に昏睡状態の患者は 4 名中 3 名が死亡、意識がわずかにあった患者は 7 名中 1 名が死亡し、2 つの死亡率に有意差が認められた (P=0.044)。また、平均生存期間は前者が 16±7 日 (95%CI : 2.14~29.86)、後者が 36.4±3.3 日 (95%CI : 29.95~42.91) であり、ログランク解析で両群間に有意差が認められた (p=0.019)。

高用量群と低用量群の死亡率 (16.7 vs 60%) では、前者は後者より低かったが有意差はなかった。

また、累積生存率は高用量群が 35.33±4.26 日 (95%CI : 26.98~43.68)、低用量群が 21.4±6.9 日 (95%CI : 7.73~35.06) であった (p=0.13)。

本試験の結果から、組入れ時の意識の程度、グラスゴースコア及び APACHE II スコアにより評価した本疾患の重症度が、粘液水腫性昏睡患者の治療後の転帰を決定する主な因子であることが示唆され、更に、初回高用量 L-チロキシン静脈内投与を受けた患者は、より低用量のレジメンを受けた患者よりも予後が優れていたことも示唆された。

2) 粘液水腫性昏睡の転帰に関する予測因子：3 次医療センターにおける研究
 (Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Crit Care. 2008;12(1):R1.) 要望-5)

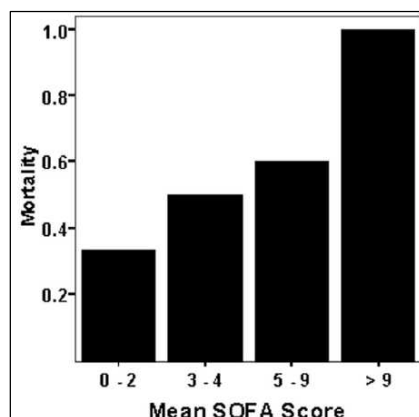
| | |
|---------|---|
| 試験デザイン | 非盲検・前向き観察研究 |
| 対象 | 1999 年 1 月から 2006 年 8 月までに当研究所 (Chandigarh 医学教育研究所大学院内分泌科及び救命医療科) を受診した連続する粘液水腫性昏睡患者 23 名 |
| 試験方法 | L-チロキシンをいずれかで投与した。 経口剤は経鼻胃管で初回用量 500 μ g を投与し、その後は維持用量 150 μ g を投与 (18 名)。 あるいは、注射剤は初回用量 200 μ g を静脈内投与し、その後は経口剤が投与できるまで 100 μ g を静脈内投与する (5 名)。 投与経路の選択 (静注剤又は経口剤) は静注剤の利用可能性に基づき、常に後者による治療を意図した。 |
| 評価・観察項目 | 死亡率 グラスゴースコア、APACHE II スコア、SOFA スコア等 |
| 試験結果 | 本研究に組み込まれた患者は 23 名 (女性 20 名) で、平均年齢は 59.5 \pm 14.8 歳 (範囲：30~89 歳)、9 名 (39%) は粘液水腫性昏睡で来院した際に初めて甲状腺機能低下症と診断され (新規発症患者群)、14 名 (61%) は既に甲状腺機能低下症と診断されていた (治療中止患者群)。また、19 名 (83%) が原発性甲状腺機能低下症、4 名 (17%) が続発性甲状腺機能低下症であった。 12 名 (52%) が死亡し、そのうち、経口剤投与の患者 18 名のうち 9 名 (50%) が死亡し、静注剤投与の患者 5 名のうち 3 名 (60%) が死亡した ($p=0.782$)。ただし、臨床及び生化学パラメータについては静注剤投与群と経口剤投与群で差が見られなかった。 静注剤投与された患者の方が、敗血症を呈する患者が多く、機械的換気を必要とする患者が多く、入院日数が長く、死亡率が高かったが、いずれについても統計学的有意差は認められなかった。 主な死因は敗血症、上部消化管出血、呼吸不全であった。 死亡率の上昇と、来院時の低血圧 ($r=0.51$; $p=0.01$) 及び徐脈 ($r=0.44$; $p=0.03$)、機械的換気 ($r=0.65$; $p=0.00$)、治療に反応しない低体温 ($r=0.51$; $p=0.01$)、敗血症 ($r=0.50$; $p=0.01$)、L-チロキシンの中止 ($r=0.48$; $p=0.01$)、鎮静薬の服用 ($r=0.47$; $p=0.02$)、低グラスゴースコア ($r=0.45$; $p=0.03$)、高 APACHE II スコア ($r=0.51$; $p=0.04$)、高 SOFA スコア ($r=0.51$; $p=0.00$) 等の因子との関連が認められた (表 1)。 |

<表 1：生存者及び非生存者における死亡率を予測する因子>

| | 生存者 (n=11) | 非生存者 (n=12) | P 値 |
|-------------------|--------------|-------------|--------------------|
| 年齢 (歳) | 57.36±12.55 | 61.50±16.97 | 0.517 |
| 症状発現～入院までの期間 (日) | 10.64±6.39 | 10.33±12.29 | 0.942 |
| L-チロキシンの中止 | 4 | 10 | 0.036 ^a |
| 鎮静薬の使用 | 7 | 12 | 0.037 ^a |
| 心拍数 (回/分) | 77.45±14.45 | 61.25±18.13 | 0.028 ^a |
| 平均血圧 (mmHg) | 117.64±24.88 | 90.45±32.28 | 0.039 ^a |
| チロキシンの濃度 (nmol/L) | 19.84±19.45 | 23.42±14.46 | 0.616 |
| 甲状腺刺激ホルモン (mU/L) | 56.99±39.40 | 57.87±51.99 | 0.964 |
| グルココルチコイド欠損症 | 2 | 5 | 0.371 |
| 敗血症 | 6 | 1 | 0.027 ^a |
| 無応答性低体温症 | 5 | 10 | 0.027 ^a |
| 機械的換気 | 2 | 10 | 0.003 ^a |
| チロキシン静脈内投与 | 2 | 3 | 0.9 |
| グラスゴーコーマスケール | 8.55±3.39 | 5.50±2.47 | 0.022 ^a |
| APACHE II スコア | 12.09±4.95 | 18.08±8.02 | 0.045 ^a |
| SOFA スコア (ベースライン) | 8.5±3.1 | 6.6±3.9 | 0.22 |
| SOFA スコア (最小) | 1.45±1.04 | 7.58±3.00 | 0.000 ^a |
| SOFA スコア (最大) | 7.36±3.38 | 15.17±1.99 | 0.000 ^a |
| 入院 (日) | 20.73±24.67 | 11.42±11.09 | 0.249 |

また、平均 SOFA スコアが高いほど死亡率が高くなった (図 1)。

<図 1：粘液水腫性昏睡患者における SOFA スコア平均値と死亡率>



本研究により、治療中止患者群は新規発症患者群に比べて、より早期に来院し、症状がより重度で死亡率が高いことが示され、甲状腺機能低下症の病因（原発性又は続発性）及び投与経路（経口剤又は静注剤）は転帰に影響を及ぼさず、SOFA スコアが最も優れた転帰予測モデルであることが示された。

また、静注剤投与群は経口剤投与群より重篤であったにも関わらず、両群間の死亡率に統計学的有意差は認められなかった。

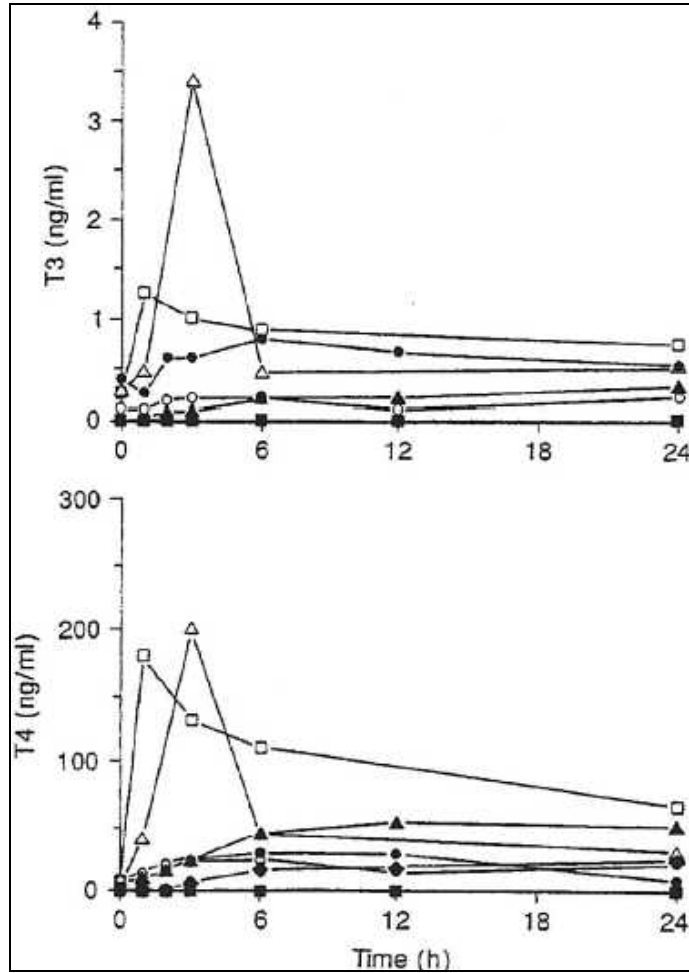
- 3) 粘液水腫性昏睡：高用量 L-チロキシンの経口及び静脈内投与による甲状腺ホルモンの効果 (Arlot S, Debussche X, Lalau JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichaud J, et al. Intensive Care Med. 1991;17(1):16-8.) 企業-8)

| 対象 | 重症甲状腺機能低下症を呈する女性患者 7 名 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|--|------------|-------------|-------------------|-------------------------|-----------------|------------|---------|----|---|----|------|----|----|---|----|----|---|----|------|----|----|---|----|------------|---|----|------|----|----|---|----|----|---|----|----|----|---|---|----|----------|---|----|------|----|----|---|----|----|---|----|------|----|----|---|----|----|---|----|----|----|----|---|----|----|----|------------|------------|-------------|-------------------|-------------------------|---|-----|---|---|----|----|---|------|---|---|-----|---|---|-----|-----|---|----|----|---|---|---|---|-----|------|---|---|---|---|----|----|---|-----|---|-----|----|----|---|---|---|---|----|------|-----|---------|--------|---------|------|-------|
| 試験方法 | 7 名の患者に L-チロキシン (L-T4) を以下の通り投与した。 症例 1 及び 2 は 1 日目に 1000 μ g を静脈内投与後、症例 1 はその 6 日後と 12 日後に 500 μ g を静脈内投与、症例 2 は 9 日目以降 100 μ g/日を経口投与した。 残りの 5 名は 1 日目に 500 μ g、その後は 100 μ g/日を経口投与したが、症例 3 は 19 日目から L-T4 150 μ g 及び T3 30 μ g を経口投与し、症例 7 は 15 日目から L-T4 の 1 日用量を 150 μ g に変更した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価・観察項目 | 血漿中 T3、T4、TSH の変動 投与前、投与後 1、2、3、6 及び 12 時間、その後 20 日間又は死亡まで毎日測定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験結果 | <p>対象は女性入院患者 7 名で年齢は 60～80 歳 (平均 71.7 歳)、6 名は粘液水腫性昏睡、1 名は粘液水腫イレウス (症例 7) であり、主な臨床的所見は精神錯乱、低体温、徐脈及び低酸素血症であった (表 1)。</p> <p><表 1: 重症甲状腺機能低下症患者の臨床及び臨床検査所見></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症例</th> <th>年齢 (歳)</th> <th>体温 (°C)</th> <th>脈拍数 (/分)</th> <th>PO₂</th> <th>補助換気</th> <th>コルチゾン療法</th> <th>転帰</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>60</td> <td>35.3</td> <td>72</td> <td>78</td> <td>—</td> <td>あり</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>80</td> <td>34.3</td> <td>30</td> <td>57</td> <td>—</td> <td>あり</td> <td>15 日目 心筋梗塞</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>70</td> <td>35.2</td> <td>54</td> <td>52</td> <td>+</td> <td>あり</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>79</td> <td>34</td> <td>55</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>なし</td> <td>9 日目 敗血症</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>65</td> <td>34.8</td> <td>72</td> <td>65</td> <td>+</td> <td>なし</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>68</td> <td>35.8</td> <td>72</td> <td>80</td> <td>—</td> <td>なし</td> <td>生存</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>80</td> <td>35</td> <td>56</td> <td>73</td> <td>—</td> <td>なし</td> <td>生存</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床の変化</p> <p>静脈内投与では、L-T4 投与後 24 時間以内に体温 36°C 超及び脈拍数 70 回/分超が認められ、どちらの患者も 4 日目には正常な精神状態に回復した。経口投与では、症例 3 及び 5 は肺感染及び尿路感染のため補助換気が必要となり、投与 2 及び 3 日後に基礎体温が正常化した。症例 4 及び 6 は 6 及び 2 日目以降に臨床状態が改善し、症例 7 は 10 日目に自然移行が認められたが、体温及び脈拍数は 24 時間以内に正常化した。</p> <p>コルチゾン療法は致命的転帰に関連せず、血漿中コルチゾール値は 6 名で正常範囲を下回らなかった (表 2)。</p> <p><表 2: 重症甲状腺機能低下症患者の入院時のホルモン値データ></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>症例</th> <th>T3 (ng/mL)</th> <th>T4 (ng/mL)</th> <th>FT4 (ng/dL)</th> <th>TSH (μU/mL)</th> <th>コルチゾール (μg/100mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.3</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>27</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.25</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>130</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.4</td> <td>7.5</td> <td>—</td> <td>52</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>>60</td> <td>18.5</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>60</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0.1</td> <td>3</td> <td>0.1</td> <td>47</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>80</td> <td>38.5</td> </tr> <tr> <td>正常値</td> <td>0.8—2.2</td> <td>45—125</td> <td>0.6—2.1</td> <td><5.5</td> <td>15—25</td> </tr> </tbody> </table> | 症例 | 年齢 (歳) | 体温 (°C) | 脈拍数 (/分) | PO ₂ | 補助換気 | コルチゾン療法 | 転帰 | 1 | 60 | 35.3 | 72 | 78 | — | あり | 生存 | 2 | 80 | 34.3 | 30 | 57 | — | あり | 15 日目 心筋梗塞 | 3 | 70 | 35.2 | 54 | 52 | + | あり | 生存 | 4 | 79 | 34 | 55 | — | — | なし | 9 日目 敗血症 | 5 | 65 | 34.8 | 72 | 65 | + | なし | 生存 | 6 | 68 | 35.8 | 72 | 80 | — | なし | 生存 | 7 | 80 | 35 | 56 | 73 | — | なし | 生存 | 症例 | T3 (ng/mL) | T4 (ng/mL) | FT4 (ng/dL) | TSH (μ U/mL) | コルチゾール (μ g/100mL) | 1 | 0.3 | 0 | — | 27 | 21 | 2 | 0.25 | 0 | — | 130 | — | 3 | 0.4 | 7.5 | — | 52 | 25 | 4 | 0 | 0 | 0 | >60 | 18.5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 60 | 17 | 6 | 0.1 | 3 | 0.1 | 47 | 26 | 7 | 0 | 7 | 0 | 80 | 38.5 | 正常値 | 0.8—2.2 | 45—125 | 0.6—2.1 | <5.5 | 15—25 |
| 症例 | 年齢 (歳) | 体温 (°C) | 脈拍数 (/分) | PO ₂ | 補助換気 | コルチゾン療法 | 転帰 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 60 | 35.3 | 72 | 78 | — | あり | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 80 | 34.3 | 30 | 57 | — | あり | 15 日目 心筋梗塞 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 70 | 35.2 | 54 | 52 | + | あり | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 79 | 34 | 55 | — | — | なし | 9 日目 敗血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 65 | 34.8 | 72 | 65 | + | なし | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 68 | 35.8 | 72 | 80 | — | なし | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 80 | 35 | 56 | 73 | — | なし | 生存 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例 | T3 (ng/mL) | T4 (ng/mL) | FT4 (ng/dL) | TSH (μ U/mL) | コルチゾール (μ g/100mL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.3 | 0 | — | 27 | 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 0.25 | 0 | — | 130 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 0.4 | 7.5 | — | 52 | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 0 | 0 | 0 | >60 | 18.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 60 | 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 0.1 | 3 | 0.1 | 47 | 26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 0 | 7 | 0 | 80 | 38.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 正常値 | 0.8—2.2 | 45—125 | 0.6—2.1 | <5.5 | 15—25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ホルモンの変化

静脈内投与では、投与後3時間以内に血漿中 T4 及び T3 が最高値（症例 1；180ng/mL 及び 3.4ng/mL、症例 2；300ng/mL 超及び 1.25ng/mL）に達し、24 時間後に甲状腺機能低下症の範囲まで低下した（図 1）。

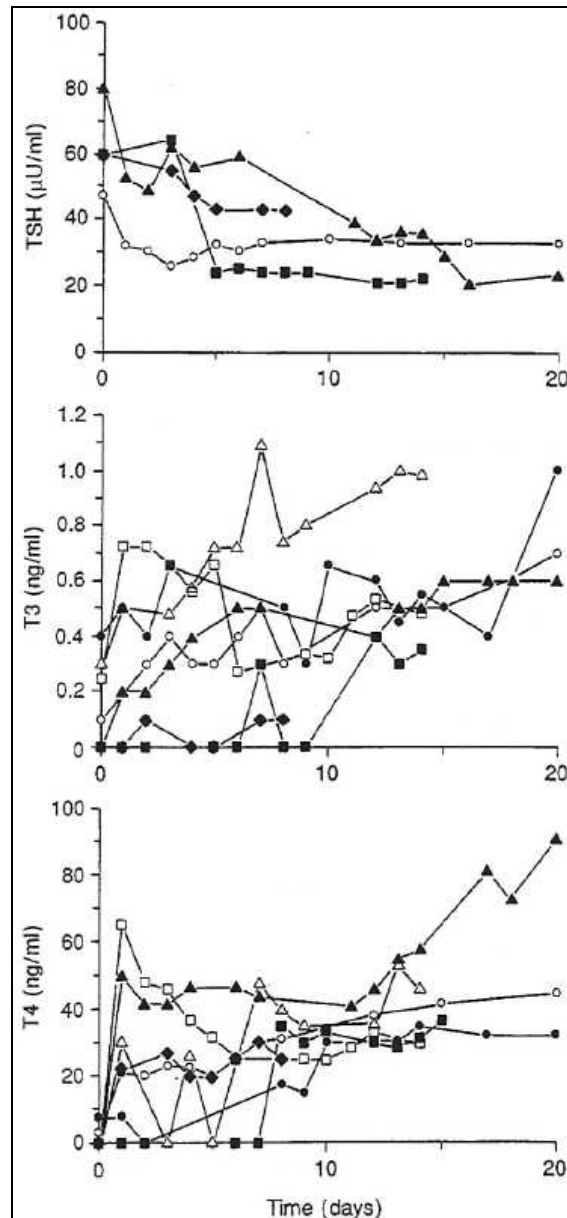
<図 1：L-T4 静脈内及び経口投与時の 1 日目血清 T4 及び T3 値の変化>



△症例 1、□症例 2、●症例 3、◆症例 4、■症例 5、○症例 6、▲症例 7

更に、5 日後も低値であったが、最初の値よりは高かった（図 2）。
経口投与では、血漿中 T4 及び T3 はゆっくり上昇し、常に正常範囲を下回っていたが、T4 は 14 日目以降、T3 は 21 日目以降に正常化した。また、TSH は 20 日間の終了時に正常化しなかった（図 2）。

< 図 2 : L-T4 静脈内及び経口投与時の血清 T4 及び T3 値の変化 >



△症例 1、□症例 2、●症例 3、◆症例 4、■症例 5、○症例 6、▲症例 7

なお、2 名が死亡し、症例 2 は 15 日目に心筋梗塞のため、症例 4 は 9 日目に敗血症のため死亡した（表 1）。

4) 粘液水腫における高用量 L-チロキシンの静脈投与に対する急性代謝反応 (Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Ann Intern Med. 1972;77(4):549-55.) 企業-9)

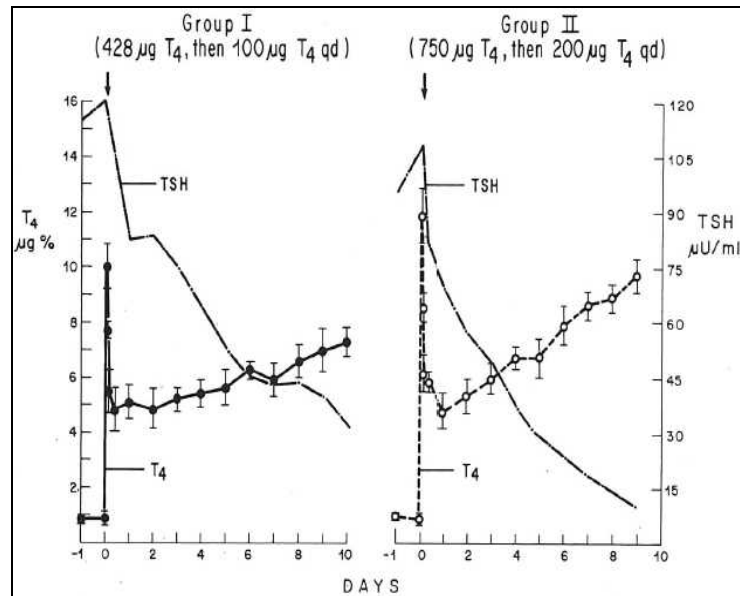
| | |
|------|---|
| 対象 | Massachusetts General Hospital Metabolic Research Ward に入院した非昏睡状態の甲状腺機能低下症患者 14 名 (36~78 歳) |
| 試験方法 | L-チロキシシン (Synthroid®) を 10 日間反復静脈内投与した。 |

| | 最初の7名には、初回500 μ g (5名)、300 μ g (1名)、200 μ g (1名)の後、9日間100 μ g/日投与した(第I群)。残り7名には、初回750 μ g (7名)の後、9日間200 μ g/日投与した(第II群)。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|------|---------------|------|-----|----------|----|----|---|----------|-----|-----|---|----------------|---|---|---|----------------|---|---|---|----------|---|---|---|----------------------|------|------|------|-----------------|------|------|---------|----------------|----|----|---------|-------------------|-----|-----|---------------|--------------------|-----|-----|---------|-----|-----|-----|---------|-------------|----|-----|------|----------|----|------|--------|--------------|-----|-----|---|
| 評価・観察項目 | 総T4、遊離T4、総T3及びTSHを1日1回測定 BMR、コレステロール、CPK及び心電図を2~3日に1回測定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験結果 | <p>両群の投与前の臨床検査プロファイルは同等であった(表1)。 <表1: 2つの群の甲状腺機能低下症患者の臨床データ></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>データ</th> <th>第I群</th> <th>第II群</th> <th>正常値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢(平均、歳)</td> <td>52</td> <td>55</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>女性/男性(人)</td> <td>6/1</td> <td>6/1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>原発性甲状腺機能低下症(人)</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>グレーブス病治療の続発(人)</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>甲状腺切除(人)</td> <td>—</td> <td>1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>総T4 (μg/100mL)</td> <td>0.90</td> <td>0.85</td> <td>4~11</td> </tr> <tr> <td>遊離T4 (ng/100mL)</td> <td>0.19</td> <td>0.17</td> <td>0.8~2.4</td> </tr> <tr> <td>総T3 (ng/100mL)</td> <td>20</td> <td>66</td> <td>150~250</td> </tr> <tr> <td>TSH (μU/mL)</td> <td>122</td> <td>108</td> <td>3.9\pm0.8</td> </tr> <tr> <td>コレステロール (mg/100mL)</td> <td>259</td> <td>330</td> <td>150~280</td> </tr> <tr> <td>BMR</td> <td>-33</td> <td>-24</td> <td>-10~+10</td> </tr> <tr> <td>CPK (mU/mL)</td> <td>99</td> <td>167</td> <td>5~25</td> </tr> <tr> <td>放射性ヨウ素摂取</td> <td>5%</td> <td>5.5%</td> <td>20~50%</td> </tr> <tr> <td>心電図 異常/正常(人)</td> <td>7/0</td> <td>5/2</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>TSH</p> <p>両群で認められた最初の反応はTSHの低下であり、投与開始後24時間以内に認められた(図1)。低下率はI群32%、II群35%であり、ともにベースライン値と比較して有意であった($p<0.05$)。その後、II群は11μU/mLまで低下したが、I群は10日目に41μU/mLとなった。両群間の差は投与5日目で有意となった($p<0.05$)。</p> <p><図1: L-チロキシン静脈内投与後のTSHの低下></p> <p>総T4及び遊離T4</p> <p>総T4は両群とも投与後に正常高値まで上昇し、投与期間を通して正常範囲内に維持された(図2)。投与終了時はI群7.0μg/100mL、II群</p> | データ | 第I群 | 第II群 | 正常値 | 年齢(平均、歳) | 52 | 55 | — | 女性/男性(人) | 6/1 | 6/1 | — | 原発性甲状腺機能低下症(人) | 4 | 5 | — | グレーブス病治療の続発(人) | 3 | 1 | — | 甲状腺切除(人) | — | 1 | — | 総T4 (μ g/100mL) | 0.90 | 0.85 | 4~11 | 遊離T4 (ng/100mL) | 0.19 | 0.17 | 0.8~2.4 | 総T3 (ng/100mL) | 20 | 66 | 150~250 | TSH (μ U/mL) | 122 | 108 | 3.9 \pm 0.8 | コレステロール (mg/100mL) | 259 | 330 | 150~280 | BMR | -33 | -24 | -10~+10 | CPK (mU/mL) | 99 | 167 | 5~25 | 放射性ヨウ素摂取 | 5% | 5.5% | 20~50% | 心電図 異常/正常(人) | 7/0 | 5/2 | — |
| データ | 第I群 | 第II群 | 正常値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年齢(平均、歳) | 52 | 55 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 女性/男性(人) | 6/1 | 6/1 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 原発性甲状腺機能低下症(人) | 4 | 5 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| グレーブス病治療の続発(人) | 3 | 1 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺切除(人) | — | 1 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総T4 (μ g/100mL) | 0.90 | 0.85 | 4~11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 遊離T4 (ng/100mL) | 0.19 | 0.17 | 0.8~2.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総T3 (ng/100mL) | 20 | 66 | 150~250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TSH (μ U/mL) | 122 | 108 | 3.9 \pm 0.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| コレステロール (mg/100mL) | 259 | 330 | 150~280 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BMR | -33 | -24 | -10~+10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CPK (mU/mL) | 99 | 167 | 5~25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 放射性ヨウ素摂取 | 5% | 5.5% | 20~50% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図 異常/正常(人) | 7/0 | 5/2 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

9.7 μ g/100mLであった ($p<0.05$)。

遊離 T4 は両群とも投与直後に正常高値に達し、投与期間を通して正常値が維持された。投与終了時は I 群 1.4ng/100mL、II 群 2.4ng/100mL であった ($p<0.05$)。

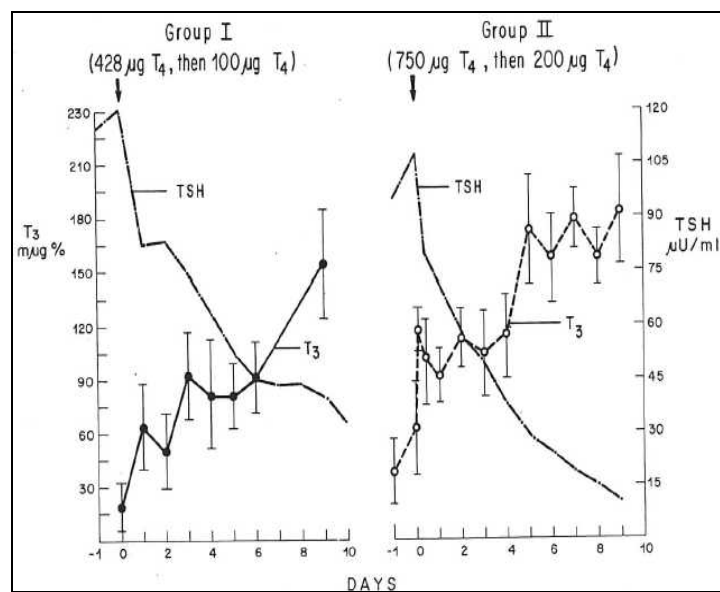
<図 2 : L-チロキシン静脈内投与後の TSH 及び総 T4>



総 T3

I 群では、20ng/100mL から投与 3 日目に 93ng/100mL へと有意に上昇し ($p<0.05$)、10 日目までに 154ng/100mL の正常低値に達した。II 群では、66ng/100mL から投与 4 日目に 104ng/100mL へと有意に上昇し ($p<0.01$)、10 日目までに 182ng/100mL に達した (図 3)。投与終了時は I 群 154ng/100mL、II 群 182ng/100mL で有意差は認められなかった。

<図 3 : L-チロキシン静脈内投与後の TSH 及び総 T3>

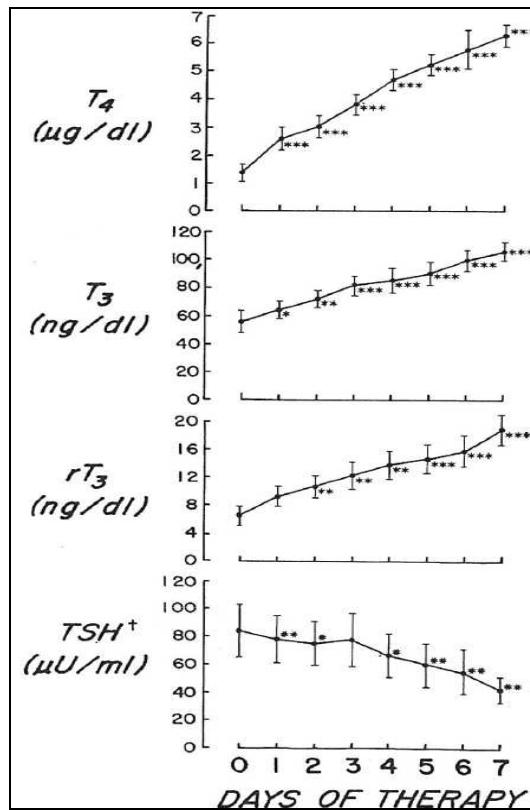


| | |
|--|---|
| | <p>BMR、血清コレステロール及び CPK</p> <p>BMR はベースライン値から I 群で-28%まで (p<0.05)、II 群で-6%まで (p<0.01) 上昇した。</p> <p>コレステロールはベースライン値から I 群で 238mg/mL まで (p<0.05)、II 群で 243mg/mL まで (p<0.01) 低下した。</p> <p>CPK はベースライン値から I 群で 38mU/mL まで (p<0.05)、II 群で 69mU/mL まで (p<0.05) 低下した。</p> <p>忍容性</p> <p>投与期間中、すべての患者において、高用量の L-チロキシンの十分な忍容性が認められた。</p> |
|--|---|

5) 原発性甲状腺機能低下症における L-チロキシンの静脈内投与に対する早期の末梢反応 (Ladenson PW, Goldenheim PD, Cooper DS, Miller MA, Ridgway EC. Am J Med. 1982;73:467-74) 企業-10)

| | |
|---------|--|
| 対象 | マサチューセッツ総合病院総合臨床研究センターでインフォームドコンセントを取得した甲状腺機能低下症患者 10 名 (26~84 歳、平均 58 歳、女性 9 名) |
| 試験方法 | 対象者の観察を治療開始 3 日前に行った後、L-チロキシンのナトリウム 100µg を急速静注で 8 日間投与した。 |
| 評価・観察項目 | T4、T3、リバーズ T3 (rT3) 及び TSH 心収縮時間、脈波到達時間 (QKd)、経口水負荷試験、高炭酸ガス血換気応答、基礎代謝量 (BMR)、血清クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) 及びコレステロール等 |
| 試験結果 | <p>甲状腺機能低下症の原因は自己免疫性甲状腺炎 2 名、バセドウ病切除後のヨード 131 治療 8 名で、平均期間は 20 ヶ月 (6~36 ヶ月)、心臓、腎臓、肺、その他内分泌の原発性疾患は臨床的に確認されなかった。</p> <p>甲状腺機能及び下垂体機能</p> <p>L-チロキシンの 100µg/日の投与により、ベースライン時の血清中濃度 (T4 : 1.5±0.9µg/dL、T3 : 57±24ng/dL、rT3 : 6.0±4.0ng/dL、TSH : 131±155µU/mL) から、T4 の急速かつ持続性の増加並びに T3 及び rT3 の並行かつ着実な増加がみられ、更に TSH は着実に減少し、1 週間で治療前値の 50%まで有意に減少した (p<0.01) (図 1)。</p> |

<図 1: L-チロキシン 100 μ g/日の 1 週間静脈内投与後の血清中濃度推移>

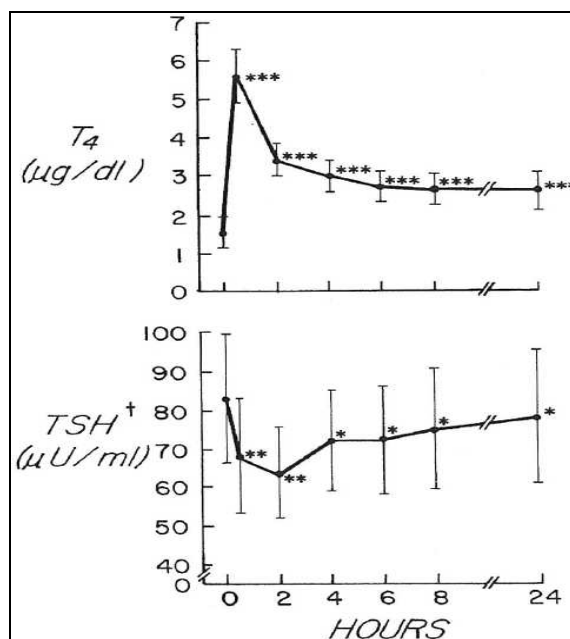


*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 : 治療前値からの差の有意差

†患者 9 名

また、初回投与後 30 分までに、T₄ の急激な増加及び TSH の速やかな減少がみられた (図 2)。

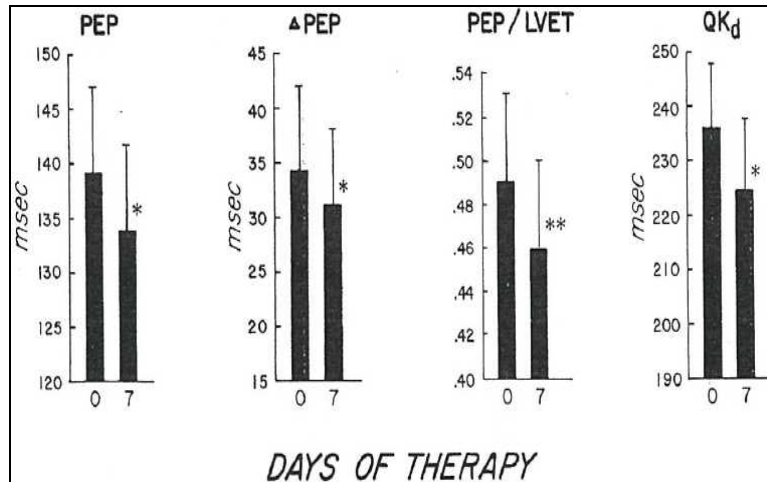
<図 2: L-チロキシン 100 μ g 初回静脈内投与後の血清中濃度推移>



心血管機能

L-チロキシン 1 週間投与後、PEP（前駆出時間）及び Δ PEP はともに有意に短縮し ($P<0.05$)、PEP/LVET（左心室駆出時間）は有意に低下し ($p<0.02$)、QKd も心収縮時間の変化と並行であった（図 3）。

< 図 3 : L-チロキシン治療前及び 1 週間後の収縮時間及び脈波到達時間 >

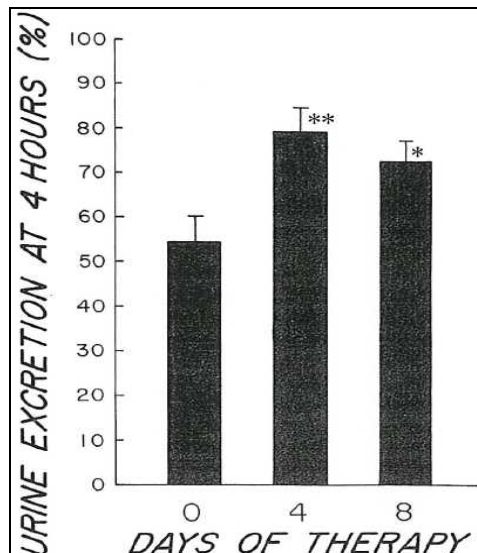


*p<0.05、**p<0.02

腎機能

患者 8 名の経口水負荷試験における 4 時間までの尿排泄量の負荷量に対する割合は、4 及び 8 日目に有意に改善された（図 4）。

< 図 4 : 治療前、並びに投与 4 及び 8 日目の 4 時間尿排泄 >

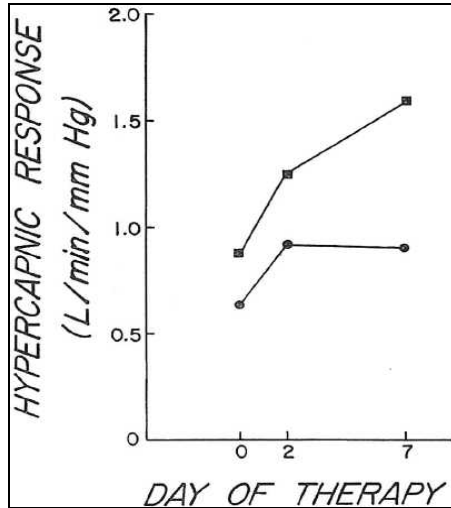


*p<0.05、**p<0.02

肺機能

治療前の高炭酸ガス血換気応答が明らかに鈍化していた患者 2 名において、L-チロキシシン 2 回目投与後に改善され、6 回目投与後では 1 名は更に増大し、1 名は変化しなかった (図 5)。

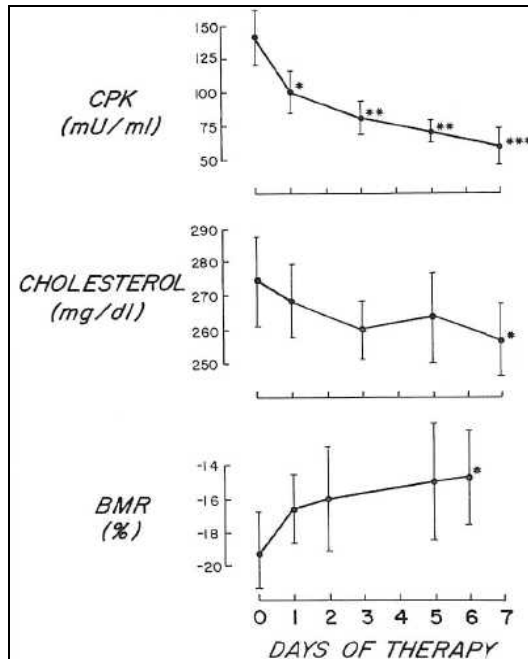
< 図 5 : 治療前及び投与後の高炭酸ガス血症に対する換気応答 >



代謝パラメータ

BMR は漸増し、6 日目には治療前と比べ有意に改善した。血清コレステロール値も有意に変化した。血清 CPK 値は L-チロキシシン治療 1 日目に迅速かつ有意に減少し、週を通して持続した (図 6)。

< 図 6 : BMR (9 名)、血清 CPK (6 名)、コレステロール (10 名) 値 >



*p<0.05、**p<0.02、***p<0.01

本研究の結果、介入性疾患歴又は切迫した手術歴のある粘液水腫患者に対して、短期間であっても生理的投与量の L-チロキシンを静脈内投与することで、疾患管理を複雑にする可能性がある主要臓器系障害に影響を与えることができる可能性が示唆された。

<日本における臨床試験等* >
なし。

※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. 要望書に記載された 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. ^{要望-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^{要望-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^{要望-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^{要望-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^{要望-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-Gwiedzinska J & Wartofsky L. ^{要望-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。」

Hypothyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 36:595-615, 2007. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. ^{要望-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. ^{要望-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。」

2. 企業が追加した Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

下記検索データベース及び検索条件にて、2015年1月8日に検索し、表題及び抄録等より文献内容を確認した。

1) PubMed (1949～2015年)

((("myxoedema"[All Fields] OR "myxedema"[MeSH Terms] OR "myxedema"[All Fields]) AND ("coma"[MeSH Terms] OR "coma"[All Fields]))) (Result : 373)

1. Limit : Review

Result : 77

2. Limit : Meta-Analysis

Result : 0

上式1)【myxedema coma】の検索において、合計373件の文献が抽出され、要望書検索時点(2013年7月1日)から22件が追加された。そのうち、peer-reviewed journal の総説で77件、meta-analysis で0件が該当し、前者で8件が追加された。

追加情報

以下に企業側の追加情報として、上記追加された8件を含め、粘液水腫性昏睡患者におけるレボチロキシナトリウムの静脈内投与の推奨用量について言及している主な文献の概略を記載する。

Metabolic and anatomic thyroid emergencies: A review. Crit Care Med. Feb;20(2):276-91, 1992. Smallridge RC.^{要望-17)}

「初回用量として 200～300 μ g の L-T4 を投与し、その後は 50～100 μ g/日の維持用量を投与することが推奨される。」

Myxedema coma. Clin Geriatr Med. May;11(2):251-8, 1995. Tsitouras PD.^{企業-11)}

「IV 投与の場合、用量 1000 μ g は過剰と思われ、不要なリスクにさらす恐れがある（心筋梗塞など）。これは、全身に T4 を補充できる用量のほぼ 2 倍に相当する。若年で正常体重の成人における甲状腺外のチロキシン貯蔵量は約 800 μ g である。代謝回転は、若年の健康成人で 1 日約 80～90 μ g である。用量 300～400 μ g が生理的用量に近い初回用量と考えられる。許容範囲は 100～500 μ g と思われる。」

Myxedema coma: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. Dec 1;62(11):2485-90, 2000. Wall CR.^{企業-12)}

「ほとんどの専門家は T4 の単独使用を推奨している。レボチロキシン初期用量 100～500 μ g を静脈内投与し、その後患者が経口補充を受けられるようになるまで 75～100 μ g/日を静脈内投与すべきである。虚弱であったり、あるいは他の併存疾患、特に心血管疾患のある患者には初期用量を減量して投与すべきである。」

Myxedema coma. J Intensive Care Med. Jul-Aug;22(4):224-31, 2007. Kwaku MP, Burman KD.^{企業-13)}

「200～300 μ g の負荷用量で T4 を静脈内投与する単剤療法が望ましいと考える。その後、患者の腸運動が十分であることがはっきりと裏付けられ、腸内投与を開始できるまでは、100 μ g を静脈内投与して維持する。」

Thyroid gland disorder emergencies: thyroid storm and myxedema coma. AACN Adv Crit Care. Jul-Sep;24(3):325-32, 2013. Hampton J.^{企業-14)}

「粘液水腫性昏睡のホルモン補充療法は、T4 又は T3 又はその両方で実施する（表 5 を参照）。」

表 5. 粘液水腫性昏睡の薬理的治療（抜粋）

| 薬剤 | 分類/作用 | 療法 | 用法、用量 | 副作用 モニタリング |
|--------------|---------|----|--|---------------------------------|
| レボチロキシン (T4) | 合成チロキシン | 補充 | 200～500mcg を静注又は経鼻胃管で負荷後、50mcg を毎日静脈内投与する。 | 増悪する可能性 高用量での心筋梗塞 心モニタリング |

Heart failure presenting as myxedema coma: case report and review article. Tenn Med. Feb;107(2):39-41, 2014. Chaudhari D, Gangadharan V, Forrest T.^{企業-15)}

「静注レボチロキシンは、100～500mcg の負荷用量を投与してから、1.6mcg/kg の維持用量が投与される。高齢者又は虚弱者及び心臓疾患を有する患者に対しては、甲状腺ホルモンの用量を選択しながら特に注意する必要がある。これらの患者の場合、甲状腺ホルモンの用量は、初回に低用量を選択し、血清甲状腺刺激ホルモン濃度及びチロキシンの濃度に基づいて徐々に増量することが多い。」

Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. Emerg Med Clin North Am. May;32(2):303-17, 2014. Dubbs SB, Spangler R.^{企業-16)}

「一般的な推奨治療は 100～500 μ g のレボチロキシンの静脈内投与である。投与量は文献によって異なる傾向があり、一部の文献では、特に心血管疾患がある場合など、高齢や虚弱な患者に対しては用量を低くすることを推奨している。また、体格に基づいた用量を推奨する文献もあり、レボチロキシンの総分布領域を計算し、投与量を分布領域 1dL 当たり 6 μ g (70kg の男性であれば、分布領域は 7L、レボチロキシンの投与量は 420 μ g) と設定している。これを初回投与量として、その後は患者が経口剤を使用できるようになるまで 50～100 μ g のレボチロキシンを 1 日 1 回静脈内投与する。」

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1. 要望書に記載された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 18 版、McGrawHill 社、2012. p.2922) ^{企業-17)}

「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 μ g を静注、その後数日 50～100 μ g/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 12 版、Elsevier/Saunders 社、2011. p.433) ^{企業-18)}

「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 μ g 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 μ g ずつ投与する」と記載されている。

<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) ^{要望-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 100～500mg 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 μ g) 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) 甲状腺疾患治療マニュアル (高見 博ら. 南江堂、2002. p.64-67) ^{要望-29)}
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。

I. サイロキシン投与法

300~500 μ g の L-T₄ を one shot で静注する (投与量の根拠は⇒THYROID DISEASE MANAGER <http://www.thyroidmanager.org/>)。24 時間後には血中総 T₄ 値が 3~5 μ g/dL 上昇することが期待できる。翌日からは 50~100 μ g/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 μ g/日を経口で与える。

II. トリヨードサイロニン投与法

10 μ g の L-T₃ を 4 時間ごとに、あるいは 25 μ g 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

① 200~300 μ g の L-T₄ と 25 μ g の L-T₃ を one shot で静注。12 時間後に 25 μ g の L-T₃、24 時間後に 100 μ g の L-T₄、その後は意識回復まで 50 μ g の L-T₄ を静注する。

② L-T₄ を one shot で 200~300 μ g 静注。24 時間後に 100 μ g、第 3 病日からは 50 μ g/日静注投与。L-T₃ は 10 μ g 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。

2. 企業が追加した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) ワーナー&イングバー甲状腺学 (第 10 版、Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 社、2013. p.600-5) ^{企業-19)}

「正常な甲状腺ホルモン濃度に回復させる方法は、粘液水腫性昏睡患者の治療において最も議論の余地のある側面である。主な不確定事項は T₄ のみを投与し、患者の脱ヨウ素酵素活性により変換された T₃ に依存するのか、それとも T₄ と T₃ の両者を初めから投与するのかという点である。副次的な問題としては、(いずれのホルモンに関しても) 用量、頻度及び投与経路が挙げられる。従って、治療法に対する我々のアプローチは、このような問題点の全てを考慮し、T₄ 及び T₃ のいずれをも慎重に投与しようとするものである。除脂肪体重 1kg 当たり 4 μ g (又は約 200~250 μ g) の用量の T₄ を静脈内投与した後、24 時間後に 100 μ g を投与し、その後は静脈内又は経口のいずれか適切な経路で 50 μ g/day を投与する。その後の用量は、他の甲状腺機能低下症患者の場合と同じく、臨床結果及び検査結果に基づいて調節する。T₃ に関しては、初回静脈内投与量は 10 μ g とし、患者が T₄ の維持経口投与を受けられるようになるまで 8~12 時間ごとに同用量を投与する。他の専門家は、上記のように初回負荷用量を 400~500 μ g とし、その後 1 日 100~200 μ g/day と設定して T₄ を単独で投与し、T₄ による治療効果が最適以下であった場合にのみ、24~48 時間以内に T₃ を投与することを好む。」

2) アーウィン&リップ集中治療学 (第 7 版、Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health 社、2012. p.1155-8) ^{企業-20)}

「甲状腺ホルモンの投与は、粘液水腫性昏睡の決定的治療であり、低血糖、低体温及び意識障害の改善に必須である。我々は粘液水腫性昏睡の最重症例以外であればどの症例でも T4 の使用を選択する。高齢患者を除き、静脈内投与による T4 の初回用量は 0.2~0.5mg とし、昏睡の程度が高い患者、低血圧や低体温の程度が高い患者、体格が大きい患者ほどこの範囲内で高い用量を用いるべきである。高齢患者や心疾患の既往がある患者では、T4 の初回用量はおそらく 0.4mg を超えないはずである。初回用量の投与後 6~12 時間で意識状態、血圧又は核心温に改善が見られない場合は、初回用量の投与後 24 時間の総投与量が 0.5mg になるよう T4 を再度投与するべきである。その後、24 時間後とその後 24 時間ごとに再度甲状腺ホルモンを投与する。最初の 24 時間の後は、臨床効果をみながらその後の用量を 0.05~0.2mg/day とする。治療を維持しなければ、昏睡が再発する恐れがある。」

<日本における教科書等>

- 1) 甲状腺疾患診療マニュアル改訂第 2 版 (田上 哲也ら. 診断と治療社、2014. p.109-111) 企業-21)

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。

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。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、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、多くの施設では常備・使用は困難であろう。現在、静注製剤のわが国での承認に向け、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」検討会議への申請を行っているところである。理論的には、実効ホルモンである T₃ 静注製剤の点滴静注による精密投与と、基礎量 (~reservoir) 補充としての合成 T₄ 製剤の中等量投与 (これも腸管吸収低下の影響を受けやすく静注が望ましい) がベストの組み合わせに思われる。ただ T₃ 投与の際に、潜在する虚血性心疾患の顕性化に注意が喚起されていることは、的確な治療効果モニターを設定することの重要性を示していると思われる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1. 要望書に記載された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) 要望-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。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針

表3 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. 47-52）^{要望-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。レボチロキシン（T₄）50～200μg/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50～100μg/日を投与する。リオチロニン（T₃）～50μg/日を併用することもある。
注）大量投与（T₄ 500μg/日以上、あるいはT₃ 75μg/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 内分泌疾患分野 粘液水腫性昏睡^{企業-22)}

「6. 治療法」の項に以下の記載がある。
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。

2. 企業が追加した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) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. (Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.)^{企業-23)}

アメリカ甲状腺学会及びアメリカ臨床内分泌学会共著の2012年のガイドラインの中で、「粘液水腫性昏睡」に対してはIrwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 7th ed.^{企業-20)}を参照するよう示されている。その内容については項目3. (3) の2. 2) に記載した。

2) Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. (Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013 Jun;57(4):265-99.)^{企業-24)}

ラテンアメリカ甲状腺学会のガイドラインには、粘液水腫性昏睡の治療法について下記の記載がある。

「粘液水腫性昏睡は甲状腺機能低下症の最も重度の病型である。二次救命処置、増悪因子及び併存疾患の改善、並びにレボチロキシンの初回高用量投与に基づく集学的アプローチを推奨する。甲状腺ホルモンの補充が治療の中心である。この治療は、高用量L-T₄投与（300～500μg/dayを静脈内投与した後、維持量として50～100μg/dayを投与するか、500～1000μg/dayを経口投与した後、100～200μg/dayを投与する）に基づいて実施することが可能である。」

<日本におけるガイドライン等>

なし。

(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. 要望書に記載された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 1. 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、苦勞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 薬事日報社^{要望-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)^{要望-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)^{要望-35)}：静注製剤の安全な実施法の確立

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～^{要望-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 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^{要望-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/投与法開発への取り組み^{要望-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 投与法に苦慮した甲状腺機能低下症の一例^{要望-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，榎野博史

2. 企業が追加した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

追加情報

以下に企業側の追加情報として、粘液水腫性昏睡及び甲状腺機能低下症患者を対象にレボチロキシン注射剤を用いた症例報告について、主な文献の内容を記載する。

- 1) 骨折を契機に発見された粘液水腫性昏睡の一症例. (高澤 一男, 榎野 真実, 橋本 尚子, 犬島 浩一, 北崎 和久, 津田 政広, 他. CLINICAL CALCIUM. 2001;11(2):72-6) 企業-25)

症例報告

78歳・女性

以前より、嘔声、前頭部の脱毛及び時々傾眠状態を認めていたが、転倒による大腿骨頸部骨折の翌日に意識障害が出現し呼吸不全も認めたため当院入院となった。

生化学検査、X線写真、心電図、心エコー及び内分泌学的検査等から橋本病による粘液水腫性昏睡と診断した。

内分泌学的検査では、TSHの異常高値、並びにFree-T3及びFree-T4の異常低値を認めた（下表）。

<表：内分泌学的検査>

| | |
|---------------------|--------------------------------|
| TSH | 68.61 μ IU/l (0.35 ~ 3.73) |
| Free T ₃ | < 1.0 pg/ml (2.2 ~ 4.1) |
| Free T ₄ | < 0.1 ng/ml (0.82 ~ 1.67) |
| anti TPO Ab | 70.2 U/ml (< 0.3) |
| Thyroglobulin | 56.3 U/ml (< 0.3) |
| TSH-R Ab | (-) |
| TBG | 28.7 μ l/ml (13.5 ~ 28.0) |
| ACTH | 25 pg/ml (6 ~ 36) |
| Cortisol | 25.7 μ g/dl (3.0 ~ 15.2) |

呼吸管理を開始し、カテコラミン投与及びヒドロコルチゾン 400mg を 2 日間、続いて 100mg を 4 日間経静脈投与しながら、第 2 病日にサイロキシン 420 μ g、第 3・5・7 病日に 200 μ g を静注、以後 100 μ g を経口投与した。

更に、トリヨードサイロニン を第 3 病日より 5 日間は 30 μ g、その後 9 日間は 15 μ g を経鼻胃管で投与した。

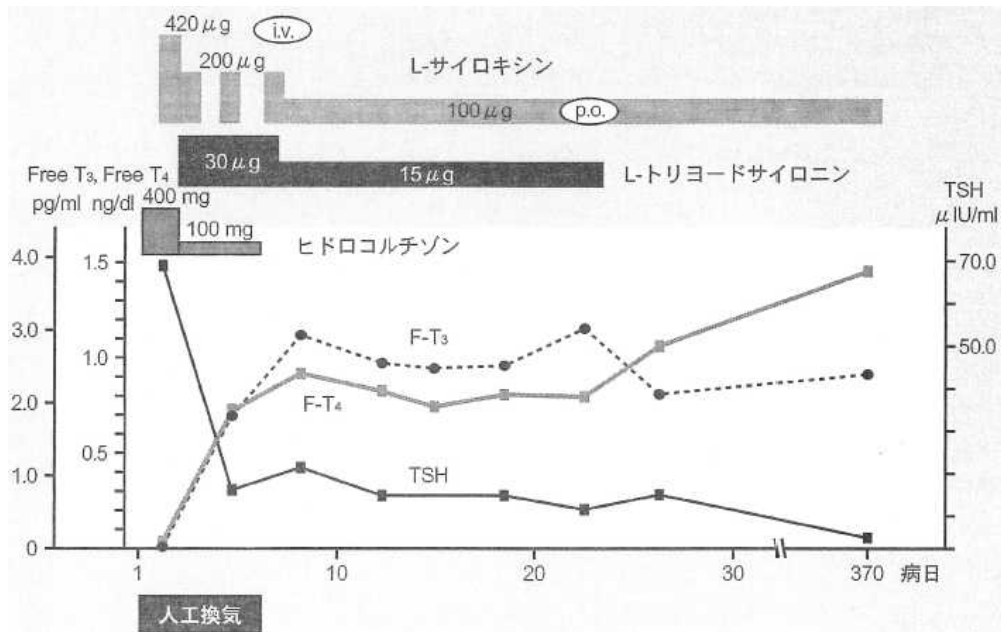
その結果、第 9 病日には甲状腺ホルモン値は正常化し、全身状態も徐々に改善し、第 5 病日には意識状態も清明となり、第 6 病日には抜管した。

呼吸状態、浮腫及び脱毛等も徐々に改善し、第 30 病日には大腿骨骨頭置換術を施行するため整形外科転科となった。

退院後もサイロキシン 100 μ g の内服で増悪傾向なく外来通院されている(下

図)。

<図：臨床経過>



本症例では、経静脈的に甲状腺ホルモンの大量投与を行うことで早期に意識及び全身状態の改善が得られると考えられた。

また、副作用の発現も見られなかった。

2) 甲状腺ホルモンの非経口的補充療法 (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. 日内分泌会誌 1984;60:23-9) 企業-26)

症例と方法

症例 1. 甲状腺に浸潤した頸部食道癌の患者 (54 歳・女性)

甲状腺全摘・喉頭・頸部食道摘出、食道再建手術後の食道通過障害が遷延し、高カロリー液を受けていた症例である。

投与開始時の血中 T4=1.2μg/dl、T3=29ng/dl、TSH=107μU/ml と甲状腺機能低下の状態であり、術後 22 日目より院内調製した L-サイロキシシン注射液 100μg を 1 日 1 回 1 時間で計 8 日間点滴投与した。

症例 2. 甲状腺癌の局所再発による食道閉塞の患者 (64 歳・女性)

症例 1 と同様の手術を受け、高カロリー輸液を受けていた症例である。

投与開始時の血中 T4=1.7μg/dl、T3=28ng/dl、TSH=45μU/ml と甲状腺機能低下の状態であり、術後 7 日目より L-サイロキシシン 100μg を 1 日 1 回 1 時間で点滴投与し、その 14 日後より 50μg/日に減量して計 22 日間投与した。

症例 3. 甲状腺に浸潤した頸部食道癌の患者 (57 歳・女性)

症例 1 と同様の手術を受け、局所再発で経口摂取不能となり、高カロリー輸液を受けていた症例である。

投与開始時の血中 T4=1.6μg/dl、T3=35ng/dl、TSH=160μU/ml 以上と

| | <p>甲状腺機能低下の状態であり、注射剤が入手できるまで乾燥甲状腺末 100mg を 1 日 1 回注腸投与し、9 日目より L-サイロキシン 100μg を 1 日 1 回 1 時間で点滴投与し、19 日目より減量調節を行い総投与日数は 104 日間以上である。</p> | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--------------------------------|----------------|------------------|----|--------------------------|--------------------------------|----|--------------------|------------------------|-----|----------------------------|-------------------------------|
| 結果 | <p>症例 1 及び 2</p> <p>L-サイロキシン注射剤を投与後、T4、T3 はほぼ直線的に増加し、T4 値は 7 日目に正常範囲内となり、T3 値も 8~11 日目にはほぼ正常範囲内となり、TSH 値はこれらとは鏡像的に低下した。</p> <p>症例 1 は投与翌日より自覚・他覚所見が改善しはじめ、9 日目より経口摂取可能となり、症例 2 は 23 日目より経口摂取可能となり、それぞれ経口投与に変更した。</p> <p>症例 3</p> <p>乾燥甲状腺末を 8 日間投与した結果、血中 T4=3.4μg/dl、T3=102ng/dl、TSH=87μU/ml となり、注腸投与で吸収されたことが示された。</p> <p>L-サイロキシン注射剤投与後は症例 1 及び 2 と同様の経過で甲状腺ホルモン値は正常化し、11 日目より減量したが、TSH 値の正常化を指標とした最終的な維持量は 75μg/day (1.83μg/kg/day) であった。</p> <p>3 症例の血中ホルモン値 (下表、mean\pmS.D.) の変動について</p> <p><L-サイロキシン経静脈投与による血中 T4、T3 及び TSH 値の変動></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前後の変動 (5 日間)</th> <th>1 日当たりの変動 (7 日間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T4</td> <td>2.4\pm0.8μg/dl</td> <td>0.87\pm0.14μg/dl/day</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>5.7\pm3.4ng/dl</td> <td>6.7\pm4.7ng/dl/day</td> </tr> <tr> <td>TSH</td> <td>-0.8\pm12.7μU/ml</td> <td>-7.8\pm6.4μU/ml/day</td> </tr> </tbody> </table> <p>7 日間の 1 日当たりでは、血中 T4 及び T3 値は 0.87\pm0.14μg/dl/day 及び 6.7\pm4.7ng/dl/day の割合で増加し、TSH 値は 7.8\pm6.4μU/ml/day の割合で低下した。</p> <p>5 日間の投与前後では、T4 値は著しく増加したが、T3 値の増加は軽微で TSH 値はわずかながら減少するが多かった。</p> <p>また、点滴後の血中 T4 値は平均 2.4μg/dl、最大 3.5μg/dl の増加を示したが、動悸、頻脈などの自覚症状や異常所見は全く認められなかった。</p> <p>更に、8、22 及び 104 日間と長期間にわたる L-サイロキシンの静脈内投与において、副作用など不都合な点は全く認められなかった。</p> | | 投与前後の変動 (5 日間) | 1 日当たりの変動 (7 日間) | T4 | 2.4 \pm 0.8 μ g/dl | 0.87 \pm 0.14 μ g/dl/day | T3 | 5.7 \pm 3.4ng/dl | 6.7 \pm 4.7ng/dl/day | TSH | -0.8 \pm 12.7 μ U/ml | -7.8 \pm 6.4 μ U/ml/day |
| | 投与前後の変動 (5 日間) | 1 日当たりの変動 (7 日間) | | | | | | | | | | | |
| T4 | 2.4 \pm 0.8 μ g/dl | 0.87 \pm 0.14 μ g/dl/day | | | | | | | | | | | |
| T3 | 5.7 \pm 3.4ng/dl | 6.7 \pm 4.7ng/dl/day | | | | | | | | | | | |
| TSH | -0.8 \pm 12.7 μ U/ml | -7.8 \pm 6.4 μ U/ml/day | | | | | | | | | | | |
| <p>3) 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 (白石 美絵乃, 大淵 康弘, 栗原 鮎美, 盛田 幸司, 奥富 秀典, 曾根原 亘, 他. 防医大誌 2013;38(3):231-9) <small>企業-27)</small></p> | | | | | | | | | | | | | |
| 症例 1 | <p>73 歳・男性</p> <p>頸部放射線外照射後の甲状腺機能低下症、腹部放射線外照射後の続発性副腎皮質機能低下症に対して、レボチロキシンナトリウム (L-T4) 62.5μg/日の内</p> | | | | | | | | | | | | |

| | |
|------|--|
| | <p>服にて甲状腺機能はほぼ正常値で推移していたが、鼠径ヘルニア陥頓による腸管イレウスで緊急入院となった。</p> <p>第1病日に L-T4 経口薬（粉砕 50～62.5μg/日）をイレウス管より投与したが、イレウス管の吸引を中止したことが原因で、イレウスの悪化を認めた。TSH 9.68→2.72μIU/ml、FreeT4 (FT4) 1.15→0.49ng/dL へと低下を認め、3日毎 150μg の投与に変更したが、FT4 0.49→0.40ng/dL と更に低下し、第11病日から連日 100μg に増量したが、TSH 2.72→9.5IU/ml、FT4 0.40→0.36ng/dL と更に低下し、腸管吸収不良が疑われた。</p> <p>そこで、院内調製した L-T4 注射薬 100μg を1日1回1時間で点滴投与したところ、投与前から投与1時間後で血中総 T4 (TT4) は 0.94→3.80μg/dl、FT4 は 0.44→1.00ng/dL と上昇した。FreeT3 (FT3) は 1.12→1.34pg/ml、脈拍は 67→73/分と上昇は軽度にとどまり、動悸や頻脈など T3 過剰を想起させる副反応や、その他の有害事象は認めなかった。</p> <p>連日 100μg の点滴を開始して8日目にはトラフ FT4 は 0.76ng/dL まで上昇し、150μg/日に増量したところ TSH は 2.65μIU/ml、FT4 は 1.92ng/dL と高値を認めたため、最終的には 75μg/日とした。</p> <p>その後、第91病日に誤嚥性肺炎を発症し、L-T4 注射薬 75μg のボラス静注を行ったところ、投与前から投与15分後で FT4 は 0.94→1.62ng/dL、TT4 は 5.82→8.48μg/dL、FT3 は 2.14→2.21pg/ml と FT3 の急峻上昇なく改善し、投与1時間にわたる観察では動悸や頻脈などの有害事象は認めなかった。</p> |
| 症例 2 | <p>65歳・女性</p> <p>甲状腺機能低下症にて L-T4 経口薬 150μg/日を服用していたが、体重減少（44→35kg）などで通院・内服を中断した。来院時の TSH は 276.82μIU/ml、FT4 は 0.09ng/dL 以下であり、諸症状から重症甲状腺機能低下症と判断し入院となった。</p> <p>甲状腺機能低下症の原因として橋本病と頸部放射線外照射が考えられ、7ヵ月間の長期にわたり甲状腺機能低下状態が持続したうえで重症化したと考えられた。</p> <p>第0病日より L-T4 経口薬 12.5μg の内服を開始し、第3病日には FT4 が 0.12ng/dL となったが、症状に変化は認められなかった。</p> <p>そこで、第4病日より L-T4 注射薬 12.5μg/日の点滴投与に変更したところ、投与前から投与1時間後で TT4 は 1.06→1.43μg/dL、FT4 は 0.11→0.14ng/dl、と上昇し、投与2日目に全身倦怠感が改善傾向となり、3日目には起立時のふらつきがやや改善し、4日目にトラフ FT4 が 0.12ng/dL となった。</p> <p>第7病日にボラス投与に変更したところ、投与1日目に投与前から投与15分後、30分後で TT4 が 1.24→1.73→1.71μg/dL、FT4 が 0.12→0.17→0.16ng/dL と上昇し、倦怠感や歩行困難、食欲不振の著明な改善を認めた。</p> <p>なお、投与前から投与15分後で FT3 は 0.29→0.53pg/ml と少し上昇したが、脈拍は 66→68/分と変化は認めなかった。</p> |

その後、第 10 病日に L-T4 経口薬 12.5 μ g に変更した。

4) チロキシンの連日静脈内投与を要する難治性甲状腺機能低下症例 (Nagaoka T, Miyakoshi H, Takamura T, Nagai Y, Matsushita S, Kaneko S, et al. J Int Med Res. 2002 Jul-Aug;30(4):463-5.) 企業-28)

症例報告

40 歳・女性

甲状腺右葉の乳頭癌のため甲状腺右葉切除術が施され、2 年後に嚔声と甲状腺の残存左葉の腫脹を訴えたが、再発又は転移は認められなかった。

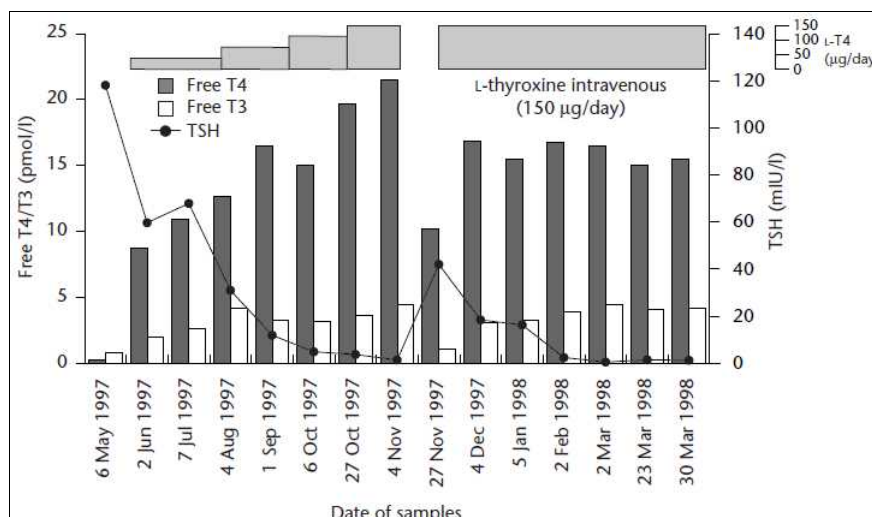
L-チロキシン (L-T4) 25 μ g 錠の半錠を連日経口投与したが奏効は認められず、用量を漸増して 1 日 36 錠 (1800 μ g) の高用量投与でさえ甲状腺機能は正常に回復しなかった。

臨床検査成績は、血清中 TSH が 128.3mIU/l、T3 が 0.84nmol/l、T4 が 9.0nmol/l、遊離 T4 が 1.29pmol/l、チロキシン結合グロブリンが 281nmol/l、リバース T3 が正常範囲であり、抗 T3 及び抗 T4 抗体検査は陰性であった。また、下垂体腺腫は存在しないことが示され、上部及び下部消化管の内視鏡検査並びに吸収試験 (Shiling 試験) は正常であった。

そこで甲状腺ホルモンの吸収異常を疑い、T4 を経口に加え経腸にて 50 μ g/日から投与開始し、400 μ g/日まで漸増した。T3 も経口投与したが、甲状腺機能は改善しなかった。

次に L-T4 (50 μ g/日) の静脈内投与を開始したところ、14 日後には甲状腺機能は緩徐な改善を呈した。十分に回復した時点で L-T4 の静脈内投与は中止し経口投与を再開したが、甲状腺機能は再び徐々に低下して TSH が 42.0mIU/l まで下がった。そのため、L-T4 (150 μ g/日) を再び静脈内投与したところ、甲状腺機能は正常に回復した (下図)。

< 図 : 治療中の遊離 T4、遊離 T3、TSH 値の推移 >



患者は 1998 年 3 月に退院し、外来にて連日静脈内投与 (150 μ g/日) を継続中である。患者が経験した唯一の副作用は注射部位の疼痛であった。

(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) 粘液水腫性昏睡は重度の甲状腺機能低下症を主病態とし、その標準的治療としてレボチロキシナトリウムの経静脈投与による補充療法が海外の論文、代表的な教科書及び成書等に記載されている。
米国及び仏国では粘液水腫性昏睡として、独国ではその同義語と考えられる甲状腺機能低下症昏睡として、それぞれ効能・効果を有する静注製剤が承認・販売されており、更に加国でも、粘液水腫性昏睡の用法・用量が承認された静注製剤が販売されていることから、要望効能・効果は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 静注製剤が承認されている米国、独国、仏国及び加国において、粘液水腫性昏睡の用法・用量は初回投与量として 300～500 μ g、その後の維持投与量として約 50～100 μ g/日の範囲で設定されている。
本邦でも、「甲状腺疾患治療マニュアル」^{要望-29)}の中で記載されている粘液水腫性昏睡における静注法の用法・用量は、初回投与量として 300～500 μ g、維持投与量として 50～100 μ g/日であり^{要望-30)}、海外と違いはない。
一方で、現在承認・販売されているレボチロキシナトリウムの経口剤において、甲状腺機能低下症の成人用量は下表の通りであり、本邦^{企業-29)}と米国^{企業-30)}、独国^{企業-31)}、仏国^{企業-32)}及び加国^{企業-33)}とで大きな違いはみられない。

| | |
|----|--|
| 本邦 | 投与開始量：25～100 μ g/日、維持量：100～400 μ g/日、高齢者は少量から開始し投与間隔を延長 |
| 米国 | 平均 1.7 μ g/kg/日 (70kg で 100～125 μ g/日)、高齢者は 1 μ g/kg/日未満、50 歳以上の患者及び 50 歳以下の心臓病罹患患者では、初回開始量 25～50 μ g/日で 6～8 週間隔で徐々に増量、50 歳以上の心臓病罹患患者では、初回開始量 12.5～25 μ g/日で 4～6 週間隔で徐々に増量 |
| 独国 | 初回 1 日 25～50 μ g、その後 1 日 100～200 μ g、高齢者はより少量から開始 |
| 仏国 | 平均 100～150 μ g を 1 回のみ服用するが、たとえば、1 日 25 μ g から始め、約 1 週間、1 日の服用量を 25 μ g ずつ段階的に増やす、高齢者はより少量から開始 |
| 加国 | およそ 1.7 μ g/kg/日、高齢者は 1 μ g/kg/日未満、50 歳以上の患者及び 50 歳以下の心臓病既往者では、初回開始量 25～50 μ g/日で 6～8 週間隔で徐々に増量、50 歳以上の心臓病既往者では、初回開始量 12.5～25 μ g/日で 4～6 週間隔で徐々に増量 |

従って、静注製剤の用法・用量においても、海外と大きく異なることはないと考えられる。

しかしながら、海外の臨床試験では初回投与量 100 又は 200 μ g で生存が確認された文献報告があること^{要望-3,5)}、100 又は 200 μ g からの初回投与量を推奨する文献が散見されること^{要望-17)}、^{企業-11-16)}等から、初回投与量については、300 μ g を下回る用量でも効果が期待できることを考慮する必要があると考える。

以上のことより、粘液水腫性昏睡での静注製剤の用法・用量として、「通常、成人にはレボチロキシナトリウムとして初回投与量 100～500 μ g を静脈内注射する。その後、50～100 μ g 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。」が妥当であると考え。

更に、粘液水腫性昏睡は高齢者に多く、甲状腺ホルモンの大量投与により不整脈、心筋梗塞の誘発の危険性があること^{企業-34)}から、用法・用量に関連する使用上の注意を追記する必要があると考え、米国の添付文書を参考に作成した文案を以下に示す。

「投与量を決定する際は、年齢、全身状態、心臓リスク因子及び粘液水腫の臨床的重症度、粘液水腫症状の持続期間等を考慮すること。特に高齢者や心血管系の基礎疾患を有する場合は、心毒性（不整脈、頻脈、心筋の虚血並びに梗塞、又はうっ血性心不全の悪化及び死亡等）を伴うことがあるので、用法・用量の下限量を投与するなど慎重に投与すること。」

<臨床的位置づけについて>

1) 粘液水腫性昏睡は、甲状腺機能低下症（原発性又は中枢性）を基礎に、重度で長期に亘る甲状腺ホルモンの欠乏に由来しており、レボチロキシナトリウムなどの甲状腺ホルモンの投与が治療の要とされている^{企業-3)}。

粘液水腫性昏睡では循環不全や重度の代謝低下があり、腸管や皮下、筋肉内からの薬剤吸収が不確実なため、経静脈投与が推奨されている^{企業-3)}が、レボチロキシナトリウムの静注製剤は本邦で未承認である。

一方で、レボチロキシナトリウムの静注製剤は米国^{企業-4)}、独国^{企業-5)}、仏国^{企業-6)}及び加国^{企業-7)}で承認されており、粘液水腫性昏睡におけるホルモン補充療法として使用されている^{要望-13,21-23,29)}、^{企業-17-19)}。

従って、本剤が承認されれば粘液水腫性昏睡の効能・効果を有する初めての薬剤となり、第一選択薬になり得ると考えられる。

粘液水腫性昏睡は早期に適切な処置がなされないと生命にかかわる疾患であり、レボチロキシナトリウムの経静脈投与で確実なホルモン補充が可能となれば、本疾患における死亡率の低下への寄与が期待できることから、臨床的意義は大きいと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤の有効成分は、生体で分泌される甲状腺ホルモンと同一成分であり、

その薬理作用は既に明らかである。

更に、本邦では経口剤として約 50 年の販売実績を有する成分であり、その有効性及び安全性は確立している。

2) 粘液水腫性昏睡に対するレボチロキシナトリウムの経静脈投与は、海外の代表的な教科書、成書等で標準的治療として記載されている。

既に欧米では粘液水腫性昏睡の効能・効果を有する静注製剤が使用され、臨床知見が公表されており、本剤の有用性について公知性は高いと考える。

3) 粘液水腫性昏睡は患者数が少なく、かつ致死的状态での治療開始を余儀なくされるため、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と考え。米国及び仏国においても、静注製剤を用いた新たな臨床試験を実施することなく、文献、教科書及び成書等の情報を精査することで承認に至っている。

以上のことより、本邦で新たに実施する臨床試験は不要と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<要望書で引用された文献>

- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-13) Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003 May;4(2):137-41.

- 要望-14) Nicoloff JT. Thyroid storm and myxedema coma. *Med Clin North Am.* 1985 Sep;69(5):1005-17.
- 要望-15) Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):59-74.
- 要望-16) Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993 Jun;22(2):279-90.
- 要望-17) Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med.* 1992 Feb;20(2):276-91.
- 要望-18) Myers L, Hays J. Myxedema coma. *Crit Care Clin.* 1991 Jan;7(1):43-56.
- 要望-19) Wiersinga WM. Hypothyroidism and myxedema coma. In: Degroot LJ, Jameson JL. editors. *Endocrinology.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p.1491-506.
- 要望-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.
- 要望-21) Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):385-403.
- 要望-22) Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Sep;36(3):595-615.
- 要望-23) Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003 May;4(2):129-36.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-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.
- 要望-34) 病院薬局製剤 [第 6 版]. 日本病院薬剤師会 編. L-チロキシナトリウム注射液 ▼ 日本医大. 東京: 薬事日報社; 2008. p.53-4.
- 要望-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.
- 要望-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)
- 要望-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.
- 要望-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.

- 要望-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.

<企業が追加した文献>

- 企業-1) 人口動態調査. 平成 25 年 上巻 付録 第 3 表-1【年次・性・年齢別人口.-総数-】2014 年 9 月 11 日.
- 企業-2) 人口動態調査. 平成 25 年 下巻 死亡 第 1 表-2【死亡数、性・死因(死因基本分類)別】2014 年 9 月 11 日.
- 企業-3) 白石 美絵乃, 大野 洋介, 山本 頼綱, 田中 祐司. 粘液水腫性昏睡の診断と治療. *Current Therapy*. 2013;31(1):24-9.
- 企業-4) Levothyroxine Sodium for Injection. Fresenius Kabi USA, LLC. Revised:1/2014
- 企業-5) L-Thyroxin Henning[®] Inject. Henning Berlin/Sanofi, ROTE LISTE 2014. 74 005 p.1256
- 企業-6) L-THYROXINE SERB, solution for injection. SERB. 2014.01.28
- 企業-7) ^{Pr}LEVOTHYROXINE SODIUM FOR INJECTION. PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA, INC. March 2012
- 企業-8) 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(1):16-8.
- 企業-9) Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, Maloof F. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. *Ann Intern Med*. 1972 Oct;77(4):549-55.
- 企業-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 Oct;73(4):467-74.
- 企業-11) Tsitouras PD. Myxedema coma. *Clin Geriatr Med*. 1995 May;11(2):251-8.
- 企業-12) Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2000 Dec 1;62(11):2485-90.
- 企業-13) Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med*. 2007 Jul-Aug;22(4):224-31.
- 企業-14) Hampton J. Thyroid gland disorder emergencies: thyroid storm and myxedema coma. *AACN Adv Crit Care*. 2013 Jul-Sep;24(3):325-32.
- 企業-15) 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.
- 企業-16) Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am*. 2014 May;32(2):303-17.
- 企業-17) 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.
- 企業-18) 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.
- 企業-19) Wartofsky 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.
- 企業-20) 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.
- 企業-21) 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. 東京: 診断と治療社; 2014. p.109-11.
- 企業-22) 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. 2014 年版
- 企業-23) Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012 Nov-Dec;18(6): 988-1028.
- 企業-24) 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.
- 企業-25) 高澤 一男, 榎野 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
- 企業-26) 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. 日本内分泌学会雑誌. 1984;60(1):23-9.
- 企業-27) 白石 美絵乃, 大淵 康弘, 栗原 鮎美, 盛田 幸司, 奥富 秀典, 曾根原 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.
- 企業-28) 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 Jul-Aug;30(4):463-5.
- 企業-29) チラーヂン[®]S 錠 12.5/25/50/75/100µg. 添付文書 あすか製薬株式会社. 2012 年 8 月 改訂 (第 11 版)
- 企業-30) SYNTHROID[®] levothyroxine sodium tablets, USP. Cardinal Health. United States, Revised:4/2013.
- 企業-31) Euthyrox[®] 25/ -50/ -75/ -88/ -100/ -112/ -125/ -137/ -150/ -175/ -200 Mikrogramm Tabletten. Merck Serono, 74 002 ROTE LISTE 2014 p.1255
- 企業-32) LEVOTHYROX[®] levothyroxine sodique. Merck Serono, ViDAL 2013 p.1321-2.
- 企業-33) PrSYNTHROID[®] levothyroxine sodium, USP. Product Monograph. Abbott Laboratories, Ltd. May 25, 2010.
- 企業-34) 笠井 貴久男. 粘液水腫性昏睡の診断と治療—新しいガイドラインを踏まえて—. Medical Practice. 2011;28(11):1977-80.