

9. 引用文献・参考資料

インターフェロン

- 1) Bhattacharya S, et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol* 16:32-39, 2020
- 2) Bini,EJ, Mehandru S. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin - A Review. *Braz J Inf Dis* 12:144-148,2008
- 3) Carella C, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 44: 110-114,1995
- 4) Matsuda J, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 90:1138-1141,1995
- 5) Preziati D, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 132:587-593,1995
- 6) Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 101: 482-487,1996
- 7) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-253,2001
- 8) Rocco A, et al. Incidence of autoimmune thyroiditis in interferon-alpha treated and untreated patients with chronic hepatitis C virus infection. *Neuro Endocrinol Lett* 22:39-44,2001
- 9) Dalgard O, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 251:400-406,2002
- 10) Murdolo G, et al. Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 25: 938-946, 2002
- 11) Bini EJ and Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 164:2371-2376,2004
- 12) Moncoucy X, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 29:339-345,2005

アミオダロン

- 13) 日本甲状腺学会編 アミオダロン誘発性甲状腺中毒症の治療.バセドウ病治療ガイドライン 2019.109-111 南江堂 2019
- 14) 西川光重. アミオダロン誘発性甲状腺中毒症. 日本臨床 内分泌症候群第3版、p.296, 2018
- 15) 高田充隆 : アミオダロンと甲状腺機能-薬物血中濃度との関連を中心に-.日本甲状腺学会雑誌 9:22-27.2018.
- 16) Ross DS, et al, 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 26:1343-1421. 2016
- 17) Bartalena L, et al, 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 7:55-66, 2018
- 18) 藤原雄太、ほか : アミオダロン服用中の甲状腺機能に関する検討. 心臓 45:1101-1109, 2013.
- 19) Takeuchi D, et al. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Cir J* 79:1828-1834, 2015

- 20) Kinoshita D, et al. Risk factors for amiodarone induced thyroid dysfunction in Japan . J Arrhythm 32:473-480, 2016
- 21) 豊田長興、ほか：甲状腺ホルモンの合成・分泌・代謝. 甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2020.
- 22) Martino E, et al. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocr Rev 22: 240-254,2001.
- 23) Rosene ML, et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. Endocrinology 151:5961-5970, 2010.
- 24) 磯崎 収. アミオダロンによる甲状腺機能障害とその対応. 内分泌・糖尿病・代謝内科 49:105-109, 2019

抗ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 薬

- 25) Gilquin J, et al. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART, highly active antiretroviral therapy. Lancet 352:1907-1908,1998
- 26) Crum NF, et al. Graves' disease: an increasingly recognized immune reconstitution syndrome. AIDS 20:466-469,2006
- 27) Jubault V, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 85: 4254-4257,2000
- 28) Alan A, et al. HIV and thyroid disease. Rev.Endocr Metab Disord 14:127-131,2013

ゴナドトロピン放出ホルモン

- 29)Furr BJA. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues, Zoladex. Horm Res 32 (Suppl):86-92,1989.
- 30)網野信行,窪田純久. 自己免疫性甲状腺疾患の増悪因子. 診断と治療 93:1128-1133, 2005
- 31)Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogues. Thyroid 13:815-818,2003
- 32)Morita S and Ueda Y. Graves' disease associated with goserelin acetate. Acta Med Nagasaki 47:79-80,2002
- 33)Amino N, et al. Postpartum autoimmune thyroid syndrome. Endocr J 47:645-655, 2000.

甲状腺ホルモン製剤

- 34)Ishihara T, et al. Thyroxine (T4) metabolism in an athyreotic patient who had taken a large amount of T4 at one time. Endocr J 45:371-375,1998.
- 35)Wenzel KW and Meinhold H. Evidence of a lower toxicity during suppression after a single 3 mg L-Thyroxine dose. J Clin Endocrinol Metab 38:902-905,1974
- 36)Litovitz TL and White JD. Levothyroxine ingestions in children: an analysis of 78 cases. Am J Emerg Med 3:297-300,1985
- 37)Nystrom E, et al. Minor signs and symptoms of toxicity in a young woman in spite of massive thyroxine ingestion. Acta Med Scand 207:135-6,1980
- 38)Thomas N, et al. Hyperthyroxinaemia with inappropriately elevated thyroid stimulating hormone levels: an unusual case.

Aust NZ J Med 27:718,1997

- 39) Yoon SJ, et al. A case of thyroid storm due to thyrotoxicosis factitia. *Yonsei Med J* 44:351-354,2003
- 40) 厚生労働省：医薬品成分（甲状腺末）が検出されたいわゆる健康食品について. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/040423-1.html>
- 41) 東京都健康局. 医薬品成分を有する健康食品（無承認無許可医薬品）の発見について. 薬事衛生プレスリリース（平成16年4月22日）
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2004/04/20e4n200.htm>
- 42) 広松雄治,他. 「ダイエット用健康食品」により甲状腺中毒症や肝障害をきたした 11 例. *日本内科学会雑誌* 92(suppl):237,2003
- 43) 北濱眞司,他. 健康サプリメントにより誘発された甲状腺中毒症の 1 例. *日本内分泌学会雑誌* 78:259,2002.
- 44) Hedberg CW, et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 316:993-998,1987
- 45) Matsubara S, et al. An outbreak (159 cases) of transient thyrotoxicosis without hyperthyroidism in Japan. *Intern Med* 34:514-519,1995.

エポプロステノール（プロスタサイクリン製剤）

- 46) Chadha C, et al. Effect of epoprostenol on the thyroid gland: enlargement and secretion of thyroid hormone. *Endocr Pract* 15:116-121, 2009
- 47) Sonoda Y, et al. A Child with Prostaglandin I2-associated Thyrotoxicosis: Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 11:207-210,2019
- 48) Chu JW, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 122:1668-1673,2002
- 49) Satoh M, et al. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Endocr J* 64:1173-1180,2017
- 50) Takasu N, et al. An important role of prostacyclin in porcine thyroid cells in culture. Stimulation and refractoriness of cyclic AMP synthesis and iodine metabolism. *FEBS Lett* 129:83-88,1981
- 51) Kasai K, et al. Prostacyclin stimulation of adenylate cyclase activity in human thyroid membranes. *Horm Metab Res* 18:625-629,1986
- 52) Boswell MG, et al. PGI2 as a regulator of CD4+ subset differentiation and function. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 96:21-26,2011
- 53) Liu W, et al. Prostaglandin I2-IP signaling regulates human Th17 and Treg cell differentiation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89:335-344,2013
- 54) Menon AA, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Pulmonary Artery

Hypertension (PAH): The Effect of Therapies Affecting the Prostanoid Pathway. *Lung* 197:761-768,2019

チロシンキナーゼ阻害薬

- 55)Desai J, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145:660,2006
- 56)Miyake H,et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: a prospective evaluation. *Urol Oncol* 28:515,2010
- 57) Haraldsdottir S,et al. Case of sorafenib-induced thyroid storm. *J Clin Oncol* 31:e262,2013

免疫チェックポイント阻害薬

- 58)Chang LS, et al.Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev* 40:17-65,2019
- 59)Muir CA, et al. Thyroid Toxicity Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cancer. *Thyroid* 30:1458-1469,2020
- 60)Barroso-Sousa R, et al.Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 4:173-182,2018
- 61)Yamauchi I, et al. Incidence, features, and prognosis of immune related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS one* 14:e0216954,2019
- 62)Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci* 109:3583-3590,2018
- 63)Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients With Antithyroid Antibodies Are Prone To Develop Destructive Thyroiditis by Nivolumab: A Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society* 2:241-251,2018
- 64)Okada N, Iwama S, Okuji T, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *British journal of cancer* 122:771-777,2020
- 65)Kotwal A, et al. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid* 30:177-184,2020

トリクロホスナトリウム、抱水クロラール

66)宮地 幸, 他. 抱水クロラール及びトリクロラールによる甲状腺ホルモン高値について. 日本小児科学会雑誌 105:88-93,2001

典型的症例概要

67)Hashimoto K, et al. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. Case Rep Endocrinol 2015:416145,2015

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数	
2018年度 (2021年4月集計)	甲状腺機能亢進症	ニボルマブ（遺伝子組換え）	92	
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	62	
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	28	
		アミオダロン塩酸塩	16	
		レンバチニブメシル酸塩	7	
		スニチニブリンゴ酸塩	6	
		アキシチニブ	5	
		デュルバルマブ（遺伝子組換え）	4	
		パゾパニブ塩酸塩	4	
		エポプロステノールナトリウム	3	
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	3	
		ワルファリンカリウム	3	
		その他	50	
		合計		283
		バセドウ病	シタグリプチンリン酸塩水和物	3
			セレキシパグ	2
	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		2	
レボフロキサシン水和物	2			
その他	16			

		合 計	2 5
2019 年度 (2021 年 4 月集 計)	甲状腺機能亢進症	ニボルマブ（遺伝子組換え）	7 1
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	4 5
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	2 4
		アミオダロン塩酸塩	1 6
		デュルバルマブ（遺伝子組換え）	6
		アキシチニブ	4
		オクトレオチド酢酸塩	4
		スニチニブリンゴ酸塩	4
		チアマゾール	4
		パゾパニブ塩酸塩	4
	その他	4 0	
		合 計	2 2 2
	バセドウ病	ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	4
ドセタキセル		2	
トラスツズマブ（遺伝子組換え）		2	
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）		2	
その他		1 6	
	合 計	3 2	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRA では、「甲状腺中毒症」は「甲状腺機能亢進症」の下位の LLT (下層語) で、同義とされていることから PT (基本語) の「甲状腺機能亢進症」と、同じく下位の LLT に「甲状腺中毒性眼球突出症」を持つ PT の「内分泌性眼症」とそれにリンクする LLT を示した。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「甲状腺機能障害 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ に「甲状腺機能亢進症 (SMQ)」がある。これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することが可能になる。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ヨード性甲状腺機能亢進症 異所性甲状腺結節による甲状腺中毒症 甲状腺機能亢進症増悪 甲状腺腫を伴わない甲状腺中毒症 甲状腺中毒症 甲状腺中毒症増悪 無症候性甲状腺機能亢進症 潜在性甲状腺機能亢進症	Iodine hyperthyroidism Thyrotoxicosis from ectopic thyroid nodule Hyperthyroidism aggravated Thyrotoxicosis without goitre Thyrotoxicosis Thyrotoxicosis aggravated Subclinical hyperthyroidism Latent hyperthyroidism
OPT : 基本語 (Preferred Term) 新生児甲状腺中毒症	Neonatal thyrotoxicosis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 内分泌性眼症	Endocrine ophthalmopathy
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) グレーブス眼症 グレーブス眼症増悪 眼球突出性甲状腺中毒症 甲状腺中毒性眼球突出症 内分泌性眼球突出	Graves' ophthalmopathy Graves' ophthalmopathy worsened Exophthalmic thyrotoxicosis Thyrotoxic exophthalmos Exophthalmos endocrine

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度（令和3年1月集計）	●甲状腺機能亢進症	無機質製剤(322)	1
		合計	1

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立

行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

改訂履歴

年月日	改訂理由
平成 21 年 5 月	新規作成
令和 4 年 2 月	改定版公表
令和 4 年 7 月	誤記訂正 (訂正内容) ・表紙 【誤】 令和 2 1 年 5 月 【正】 平成 2 1 年 5 月 ・ 35 ページ 【誤】 62-60) 【正】 60-62)