

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領(1998年9月)に準拠して作成

### 甲状腺ホルモン製剤

処方箋医薬品

日本薬局方 リオチロニンナトリウム錠  
**5mcg チロナミン<sup>®</sup>錠**

劇薬 処方箋医薬品

日本薬局方 リオチロニンナトリウム錠  
**25mcg チロナミン<sup>®</sup>錠**

5mcg. & 25mcg. THYRONAMIN<sup>®</sup> TABLETS

剤形	5mcgチロナミン錠：素錠 25mcgチロナミン錠：割線入りの素錠
規格・含量	5mcgチロナミン錠：1錠中リオチロニンナトリウム5 $\mu$ g含有 25mcgチロナミン錠：1錠中リオチロニンナトリウム25 $\mu$ g含有
一般名	和名：リオチロニンナトリウム (JAN) 洋名：Liothyronine Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：1961年4月25日 薬価基準収載年月日：1963年1月1日 発売年月日：1961年6月16日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

# IF 利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお、適正使用や安全性確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

---

## I：概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 ..... 1
- 2. 製品の特徴及び有用性 ..... 1

## II：名称に関する項目

- 1. 販 売 名
  - 1-1 和 名 ..... 2
  - 1-2 洋 名 ..... 2
  - 1-3 名称の由来 ..... 2
- 2. 一 般 名
  - 2-1 和 名 (命名法) ..... 2
  - 2-2 洋 名 (命名法) ..... 2
- 3. 構造式又は示性式 ..... 2
- 4. 分子式及び分子量 ..... 2
- 5. 化学名 (命名法) ..... 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
- 7. CAS 登録番号 ..... 3

## III：有効成分に関する項目

- 1. 有効成分の規制区分 ..... 4
- 2. 物理化学的性質
  - 2-1 外観・性状 ..... 4
  - 2-2 溶 解 性 ..... 4
  - 2-3 吸 湿 性 ..... 4
  - 2-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
  - 2-5 酸塩基解離定数 ..... 4
  - 2-6 分配係数 ..... 4
  - 2-7 その他の主な示性値 ..... 4
- 3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
- 4. 有効成分の確認試験法 ..... 5
- 5. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV：製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	7
1-2 製剤の物性	7
1-3 識別コード	7
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	7
2-2 添加物	7
3. 製剤の各種条件下における安定性	8
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 溶出試験	10
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
8. 製剤中の有効成分の定量法	11
9. 容器の材質	11
10. その他	11

## V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	
3-1 臨床効果	12
3-2 臨床薬理試験：忍容性試験	12
3-3 探索的試験：用量反応探索試験	12
3-4 検証的試験	12
3-5 治療的使用	12

## VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	13
2-2 薬効を裏付ける試験成績	13

## Ⅶ：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	15
1-2 最高血中濃度到達時間	15
1-3 通常用量での血中濃度	15
1-4 中毒症状を発現する血中濃度	17
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 吸収速度定数	17
2-2 バイオアベイラビリティ	17
2-3 消失速度定数	17
2-4 クリアランス	17
2-5 分布容積	18
2-6 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	19
4-2 胎児への移行性	19
4-3 乳汁中への移行性	20
4-4 髄液への移行性	20
4-5 その他の組織への移行性	22
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	23
5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	24
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	24
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	24
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	24
6. 排泄	
6-1 排泄部位	25
6-2 排泄率	25
6-3 排泄速度	25
7. 透析等による除去率	
7-1 腹膜透析	25
7-2 血液透析	25
7-3 直接血液灌流	25

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	27
7-2 併用注意とその理由	27
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	28
8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
8-3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	29
8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	30
15. その他の注意	30
16. その他	30

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	31
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	31
2-2 反復投与毒性試験	31
2-3 生殖発生毒性試験	32
2-4 その他の特殊毒性	32

## X：取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	33
2. 貯法・保存条件	33
3. 薬剤取扱い上の注意点	33
4. 承認条件	33
5. 包装	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
9. 薬価基準収載年月日	34
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	34
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
12. 再審査期間	34
13. 長期投与の可否	34
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	34
15. 保険給付上の注意	34

## XI：文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

## XII：参考資料

## XIII：備考

## I：概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

---

甲状腺ホルモンの活性物は1915年 Kendall によって単離され、thyroxine と名付けられ、その構造は1927年 Harington らによる合成の成功で決定された。

1951年に Gross らはラットの甲状腺加水分解物やヒト血清から thyroxine (レボチロキシン) に類似したヨウ素化合物を発見し、この物質が thyroxine よりヨウ素が1個少ない物質、triiodothyronine (リオチロニン) であることを報告した。また1952年に Roche らもリオチロニンの合成に成功した。その後、甲状腺ホルモンとしてのリオチロニンの生物学的性質が検討され、臨床的にも thyroxine あるいは甲状腺末と同様に使用されるようになった。

当社でもリオチロニンの研究・開発を行い、リオチロニンナトリウムをチロナミン錠の名称で1961年4月に承認された。

その後、1978年3月に再評価を受け有用性が再確認された。

### 2. 製品の特徴及び有用性

---

- (1) 甲状腺ホルモンの作用部位で働くリオチロニンの製剤である。
- (2) 粘液水腫、クレチン症、甲状腺機能低下症(原発性及び下垂体性)、慢性甲状腺炎、甲状腺腫に有用性が認められている。
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

なお、重大な副作用としてショック、狭心症、うっ血性心不全、肝機能障害、黄疸、副腎クリーゼがあらわれることがある。



## Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名 \_\_\_\_\_

1-1 和名 \_\_\_\_\_

5mcg チロナミン<sup>®</sup>錠

25mcg チロナミン<sup>®</sup>錠

1-2 洋名 \_\_\_\_\_

5mcg THYRONAMIN<sup>®</sup> TABLETS

25mcg THYRONAMIN<sup>®</sup> TABLETS

1-3 名称の由来 \_\_\_\_\_

2. 一般名 \_\_\_\_\_

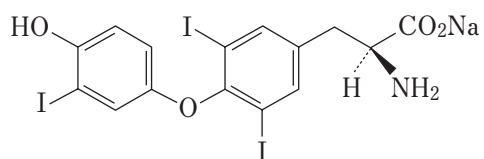
2-1 和名(命名法) \_\_\_\_\_

リオチロニンナトリウム (JAN)

2-2 洋名(命名法) \_\_\_\_\_

Liothyronine Sodium (JAN)

3. 構造式又は示性式 \_\_\_\_\_



4. 分子式及び分子量 \_\_\_\_\_

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>I<sub>3</sub>NNaO<sub>4</sub>

分子量：672.96

5. 化学名(命名法) \_\_\_\_\_

Monosodium *O*-(4-hydroxy-3-iodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosinate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 \_\_\_\_\_  
略号：TIT、T3

7. CAS 登録番号 \_\_\_\_\_  
55-06-1

### Ⅲ：有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 物理化学的性質

##### 2-1 外観・性状

本品は白色～淡褐色の粉末で、においはない。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

##### 2-2 溶解性

本品はエタノール (95) にやや溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

##### 2-3 吸湿性

乾燥減量：4.0%以下 (0.2g、105℃、2時間)

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

##### 2-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：236～237° (分解) (free 体)

(武田薬品・研究所)

##### 2-5 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### 2-6 分配係数

該当資料なし

##### 2-7 その他の主な示性値

旋光度： $[a]_D^{20}$ ：+18～+22° [乾燥物に換算したもの 0.2g、エタノール (95) /1mol/L 塩酸試液混液 (4：1)、10mL、100mm]

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

光に対する安定性：キセノンランプ（2000 カウント/時）照射、16 時間で着色を認める。

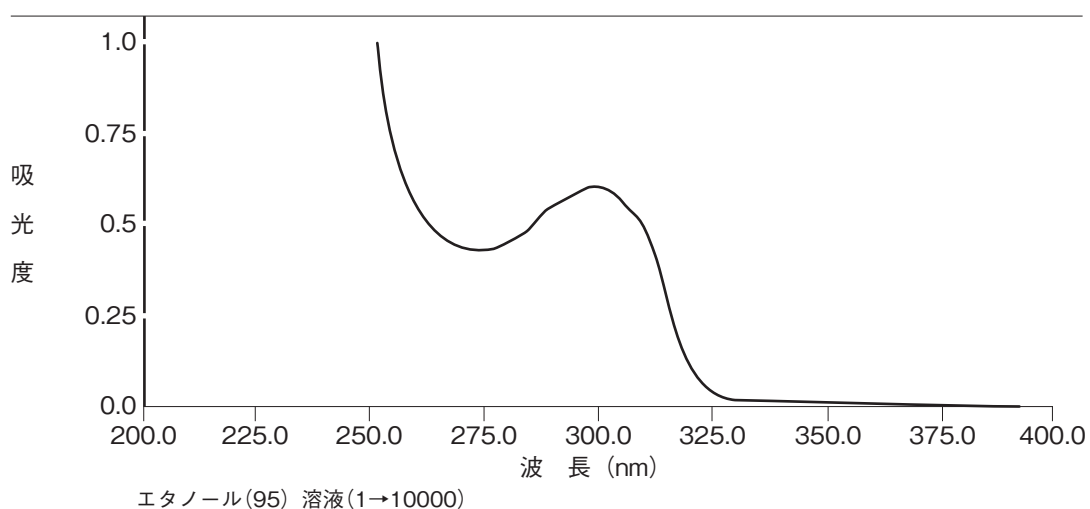
（第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店）

### 4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1 → 1000) 5mL にニンヒドリン試液 1mL を加え、水浴中で 5 分間加温するとき、液は紫色を呈する。
- (2) 本品 0.02g に硫酸数滴を加えて直火で加熱するとき、紫色のガスを発生する。
- (3) 本品のエタノール (95) 溶液 (1 → 10000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (4) 本品 0.02g を強熱して炭化し、冷後、残留物に水 5mL を加えて振り混ぜ、ろ過した液はナトリウム塩の定性反応 (1) を呈する。

（第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店）

#### ■参照紫外可視吸収スペクトル



（第十七改正日本薬局方解説書 2016, E-174 廣川書店）

## 5. 有効成分の定量法

---

本品約 25mg を精密に量り、水酸化ナトリウム溶液 (1 → 100) 10mL 及び新たに製した亜硫酸水素ナトリウム溶液 (1 → 100) 1mL の混液を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法により検液を調製する。装置の A の上部に少量の水を入れ、注意して C をとり、水 40mL で C、B 及び A の内壁を洗い込む。この液に臭素・酢酸試液 1mL を加え、栓 C を施し、1 分間激しく振り混ぜる。水 40mL で C、B 及び A の内壁を洗い込み、ギ酸 0.5mL を加え再び栓 C を施し、1 分間激しく振り混ぜ、水 40mL で C、B 及び A の内壁を洗い込む。A に窒素を十分に吹き込み、酸素と過量の臭素を追いだし、ヨウ化カリウム 0.5g を加えて溶かし、直ちに希硫酸 3mL を加えて振り混ぜ、2 分間放置した後、0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液で滴定する (指示薬：デンプン試液 3mL)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.02mol/L チオ硫酸ナトリウム液 1mL = 0.7477mg  $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

## IV：製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### 1-1 剤形の区別、規格及び性状







◇剤形の区別：5mcg チロナミン錠：素錠

25mcg チロナミン錠：割線入りの素錠

◇規格：本品は定量するとき、表示量の90～110%に対応するリオチロニンナトリウム  
( $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ ：672.96)を含む。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5734 廣川書店)

◇性状：

販 売 名	錠剤の色	形 状			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
		上面	下面	側面			
5mcg チロナミン錠	白色				6.6	2.5	110
25mcg チロナミン錠	白色				8.1	2.8	180

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

5mcg チロナミン錠：△ 228

25mcg チロナミン錠：△ 229

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分（活性成分）の含量

5mcg チロナミン錠：1錠中にリオチロニンナトリウムを5μg含有

25mcg チロナミン錠：1錠中にリオチロニンナトリウムを25μg含有

#### 2-2 添加物

D-マンニトール、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 長期保存試験

##### ○ 5mcg チロナミン錠

保存条件：25℃±2℃、60% RH±5%、保存形態：PTP+内袋+紙箱 2ロット平均

調査項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月	42カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.1	98.0	98.3	96.7

保存条件：室温、保存形態：ガラス瓶+紙箱

3ロット平均

調査項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月	42カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	98.2	97.6	98.0	96.8

##### ○ 25mcg チロナミン錠

保存条件：25℃±2℃、60% RH±5%、保存形態：ガラス瓶+紙箱 2ロット平均

調査項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月	42カ月
外観	割線入りの白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	97.0	98.9	98.6	97.7

(武田薬品・品質保証部)

#### (2) 温度安定性 (保存条件：40℃、保存形態：褐色ガラス瓶、密栓)

##### 5mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	4週	8週	16週	24週
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.9	98.6	97.9	100.0

##### 25mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	4週	8週	16週	24週
外観	割線入りの白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	97.2	95.9	95.8	96.2

(武田薬品・研究所)

(3) 湿度安定性 (保存条件：25℃、75% RH、保存形態：褐色ガラス瓶、開栓、遮光)

5mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	2 カ月	4 カ月	6 カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	96.6	96.4	99.1

25mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	2 カ月	4 カ月	6 カ月
外観	割線入りの白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	95.5	98.6	99.6

(4) 光安定性 (保存条件：室内散乱光、75% RH、保存形態：無色ガラス瓶、開栓)

5mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	2 カ月	4 カ月	6 カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	96.2	93.8	94.7

25mcg チロナミン錠

測定項目	イニシャル	2 カ月	4 カ月	6 カ月
外観	割線入りの白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)	100	95.9	94.5	95.2

(武田薬品・研究所)

4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

レボチロキシナトリウム、diiodothyronine-Na

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)



## 6. 溶出試験

---

日局・溶出試験法・パドル法で試験を実施した。

試料：5mcg チロナミン錠 5 錠、25mcg チロナミン錠 1 錠

回転数：100/分

試験液：900mL (37 ± 0.5℃) で下記の 3 種類

- (1) pH1.2：日局・溶出試験第 1 液
- (2) pH4.0：0.1mol/L 酢酸緩衝液
- (3) pH6.5：0.05mol/L リン酸塩緩衝液

結果：20 分での溶出率はいずれも 90% 以上であった。

(武田薬品・研究所)

## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

---

- (1) 本品を粉末とし、表示量に従い「リオチロニンナトリウム」0.1mg に対応する量を取り、共栓遠心沈殿管に入れ、希水酸化ナトリウム試液 30mL を加えて激しく振り混ぜた後、遠心分離する。その上澄液を分液漏斗に入れ、希塩酸 10mL を加え、酢酸エチル 20mL ずつで 2 回抽出する。各抽出液は順次、漏斗上に無水硫酸ナトリウム 8g をのせた脱脂綿を用いてろ過する。ろ液を水浴上で窒素を送風しながら蒸発乾固し、残留物をメタノール 0.5mL に溶かし、試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用リオチロニンナトリウム 10mg をとり、メタノール 50mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 20 $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に *t*-ブチルアルコール / *t*-アミルアルコール / 水 / アンモニア水 (28) / 2-ブタノン混液 (59 : 32 : 17 : 15 : 7) を展開溶媒として約 12cm 展開した後、薄層板を風乾する。これにニンヒドリン 0.3g を 1-ブタノール / 酢酸 (100) 混液 (97 : 3) 100mL に溶かした液を均等に噴霧し、100℃で 3 分間加熱するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは、赤紫色を呈し、それらの  $R_f$  値は等しい。
- (2) 定量法で得た呈色液は青色を呈する。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5734 廣川書店)

## 8. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。リオチロニンナトリウム ( $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ ) 約 50 $\mu$ g に対応する量を精密に量り、めのう製乳鉢に入れ、これに粉末にした炭酸カリウム 1g を加えてよく混ぜ、注意してつぼに移し、つぼを台上で静かにたたいて内容物を密にする。この乳鉢に更に粉末にした炭酸カリウム 1.5g を加え、附着している内容物とよく混ぜ、注意して先のつぼの上部に加え、再びたたいて密にする。これを 675 ~ 700 $^{\circ}$ C で 30 分間強熱し、冷後、水を加えて穏やかに加熱した後、ガラスろ過器(G4)を用いて 20mL のメスフラスコにろ過する。残留物は水で洗い、洗液を合わせ、冷後、水を加えて 20mL とし、試料溶液とする。別に定量用ヨウ化カリウムを 105 $^{\circ}$ C で 4 時間乾燥し、その約 75mg を精密に量り、水に溶かし、正確に 200mL とする。この液 5mL を正確に量り、炭酸カリウム溶液 (1 → 8) を加えて正確に 100mL とする。更にこの液 2mL を正確に量り、炭酸カリウム溶液 (1 → 8) を加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5mL ずつを正確に量り、それぞれを共栓試験管に入れ、薄めた硫酸 (4 → 25) 3.0mL 及び過マンガン酸カリウム試液 2.0mL を加えて水浴上で 15 分間加熱する。冷後、薄めた亜硝酸ナトリウム試液 (1 → 10) 1.0mL を加えて振り混ぜた後、アミド硫酸アンモニウム溶液 (1 → 10) 1.0mL を加え、時々振り混ぜながら 10 分間室温に放置する。次にバレイショデンプン試液 1.0mL 及び新たに製した薄めたヨウ化カリウム試液 (1 → 40) 1.0mL を加えて振り混ぜた後、20mL のメスフラスコに移し、共栓試験管は水を用いて洗い、洗液を合わせ、水を加えて 20mL とし、10 分間放置する。これらの液につき、別に炭酸カリウム溶液 (1 → 8) 5mL を用いて試料溶液と同様に操作して得た液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれの液の波長 600nm 付近の吸収極大の波長における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

リオチロニンナトリウム ( $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ ) の量 (mg)

$$= M_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{2000} \times 1.3513$$

$M_S$  : 定量用ヨウ化カリウムの秤取量 (mg)

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5734 廣川書店)

## 9. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

内袋 : アルミニウムとポリエチレンのラミネートフィルム

紙箱

ガラス瓶

金属キャップ

## 10. その他

該当しない

## V：治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

粘液水腫、クレチン症、甲状腺機能低下症（原発性及び下垂体性）、慢性甲状腺炎、甲状腺腫

### 2. 用法及び用量

リオチロニンナトリウムとして、通常成人初回量は1日5～25 $\mu$ gとし、1～2週間間隔で少しずつ増量する。

維持量は1日25～75 $\mu$ gとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床効果

該当資料なし

#### 3-2 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### 3-3 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### 3-4 検証的試験

該当資料なし

#### 3-5 治療的使用

該当しない（再審査対象外）

## VI：薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

---

レボチロキシンナトリウム水和物、乾燥甲状腺

### 2. 薬理作用

---

#### 2-1 作用部位・作用機序

---

分子レベルでの甲状腺ホルモンの作用は大きく二つに分けられる。一つは、甲状腺ホルモンが細胞の核内に存在する甲状腺ホルモン受容体 (thyroid hormone receptor : TR) に結合して遺伝子の転写を調節する genomic action である。TR はグルココルチコイド、エストロゲン、ビタミン D<sub>3</sub> などの受容体と類似し、これらはサイロイド/ステロイド核内受容体スーパーファミリーを形成する。TR はホモ 2 量体あるいは、同じ核内受容体スーパーファミリーに属する 9-*cis* retinoic acid receptor (RXR) とヘテロ 2 量体を形成して、標的遺伝子の転写調節領域に存在する甲状腺ホルモン応答配列 (thyroid hormone response element : TRE) に結合して、その遺伝子の転写を制御する。もう一つは、nongenomic action と呼ばれる遺伝子の転写制御を介さない作用である。

(清野 裕, 他編: ホルモンの事典 2004, 220 朝倉書店)

#### 2-2 薬効を裏付ける試験成績

---

##### (1) 熱産生に対する作用

甲状腺ホルモンは、脾、リンパ節、脳、睾丸、子宮、下垂体前葉を除くほとんどの組織で酸素消費量 (O<sub>2</sub> consumption) を増す。この作用は発現には数時間~数日間の潜伏時間を要し、核酸や蛋白の合成阻害剤により抑制される。甲状腺ホルモンによる酸素消費量の増大は基礎代謝率 (basal metabolic rate : BMR) の上昇を引き起す。脱共役蛋白質 (uncoupling protein : UCP) は、ミトコンドリア内膜に存在する蛋白質であり、プロトンの濃度勾配を利用して熱を産生する。哺乳動物において四つの UCP isoform が存在する。UCP<sub>1</sub> は褐色脂肪組織に、UCP<sub>3</sub> は骨格筋に、UCP<sub>4</sub> は脳に発現している。UCP<sub>2</sub> は幅広くさまざまな組織で発現している。甲状腺ホルモンは UCP<sub>2</sub>、UCP<sub>3</sub> の遺伝子発現を増加する。

##### (2) 成長・成熟への作用

甲状腺ホルモンは正常な発育に必須である。クレチン症では遅くとも 3 カ月以内にホルモン補充を開始しないと、それ以後の治療では、低身長、知能・精神発達の遅れなどを回復できない。一方、小児期の甲状腺ホルモンの過剰は、骨代謝を増加させ、骨の成熟を加速し、結果的に低身長となる。成人では骨代謝回転の増加の結果、骨量の減少が起こる。骨芽細胞、破骨細胞には甲状腺ホルモン受容体が存在する。両生類の成熟にも甲状腺ホルモンは重要な役割を担っている。オタマジャクシに甲状腺ホルモンを投与すると変態を促進し、小さなカエルとなる。反対に抗甲状腺剤を投与すると変態できずカエルにならない。この甲状腺ホルモンの変態に対する作用は、酸素消費量に対する作用とは関係ないと考えられている。

(3) 自律神経に対する作用

甲状腺機能亢進症では頰脈がみられる。これは甲状腺ホルモンが心臓の $\beta$ -アドレナリン受容体( $\beta$ -adrenergic receptor)の数を増加させるためと考えられている。この作用により心筋の収縮時間の短縮と収縮力の増強が起こる。脂肪細胞の脂質分解、肝のグリコーゲン分解も甲状腺ホルモンにより増加し、これもアドレナリン受容体数の増加が原因と考えられる。

(4) 糖代謝に対する作用

甲状腺ホルモンは消化管での糖の吸収を促進する。したがって、甲状腺機能亢進症では食後に血糖が上昇し、尿糖をみることがある。この急激な血糖の上昇は、インスリン分泌を促し、高血糖は持続しない(oxyhyperglycemia)。

(5) 脂質代謝に対する作用

甲状腺機能低下症では、血中総コレステロールや中性脂肪濃度が上昇する。甲状腺ホルモン投与によりこれらは低下する。この甲状腺ホルモンによるコレステロールの低下は、肝の低比重リポ蛋白(low density lipoprotein: LDL)受容体数を増加させることによると考えられている。中性脂肪の低下は肝リパーゼ活性の上昇による。甲状腺ホルモンの投与により脂肪分解も促進し、これはカテコールアミン作用の増強によると考えられている。血中コレステロール、中性脂肪値は、甲状腺機能の指標としてよく臨床検査に用いられる。

(6) 水・電解質代謝に対する作用

甲状腺ホルモンは、心臓から合成・分泌される心房性ナトリウム利尿ポリペプチド(atrial natriuretic polypeptide: ANP)の分泌を促進させる。ANPは $\text{Na}^+$ や $\text{K}^+$ 排泄を促し、利尿を促進させるとともに、血管平滑筋に作用してこれを弛緩させる。したがって甲状腺機能低下症では、 $\text{Na}$ 、水の貯留傾向があり、末梢血管抵抗は増加している。

(7) 心臓・脈管系に対する作用

甲状腺ホルモンは $\beta$ -adrenergic receptorの数を増すことにより、アドレナリンによる陽性変力作用(positive inotropic effect、収縮力の増強)及び陽性変時作用(positive chronotropic effect、心拍数の増加)を増強する。甲状腺機能亢進状態では過剰の熱産生を代償するため、皮膚における血管の拡張が起こり、末梢抵抗は減少する。一方、収縮力の増強により拍出量は増加し、脈圧が増加する。

(8) 皮膚に対する作用

甲状腺機能低下症患者の皮膚は、浮腫状を呈し、圧迫しても圧痕を残さない。これは皮下組織にヒアルロン酸(hyaluronic acid)やコンドロイチン硫酸(chondroitin sulfate)などのグリコサミノグリカン(glycosaminoglycan)類が蓄積するためである。グリコサミノグリカンは水分を大量に含むため、浮腫(粘液水腫: myxedema)の原因となる。甲状腺ホルモンは皮膚腺維芽細胞におけるグリコサミノグリカンの産生を抑制する。

(清野 裕, 他編: ホルモンの事典 2004, 220 朝倉書店)

## VII：薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

健康成人ではリオチロニンの血中濃度は総リオチロニンで 0.7 ~ 1.9ng/mL、遊離リオチロニンで 2.5 ~ 4.3pg/mL である<sup>1)</sup>。

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

〔VII-1-3 通常用量での血中濃度〕の項参照

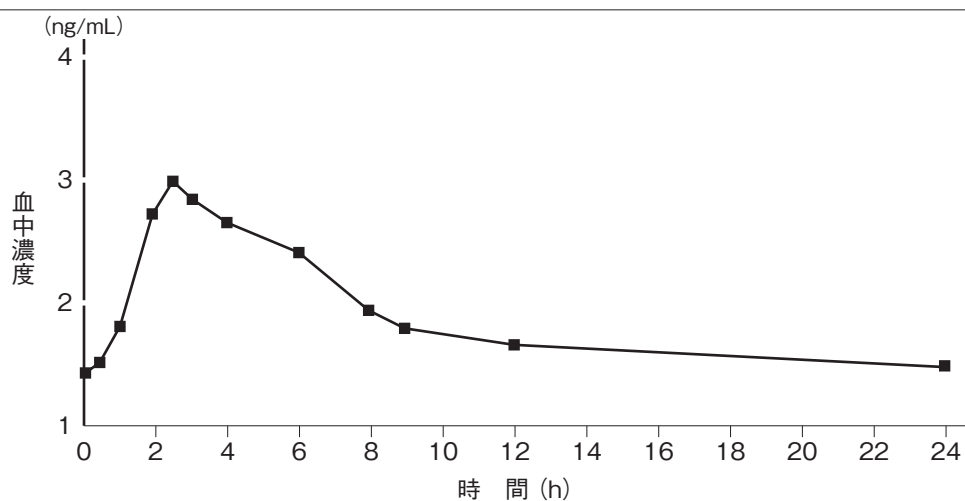
#### 1-3 通常用量での血中濃度

##### 1) 健康成人での検討

〔外国人データ〕

健康成人男性 24 名に、リオチロニンナトリウム 20 $\mu$ g を単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった<sup>2)</sup>。

##### ■単回投与時の血中濃度の推移



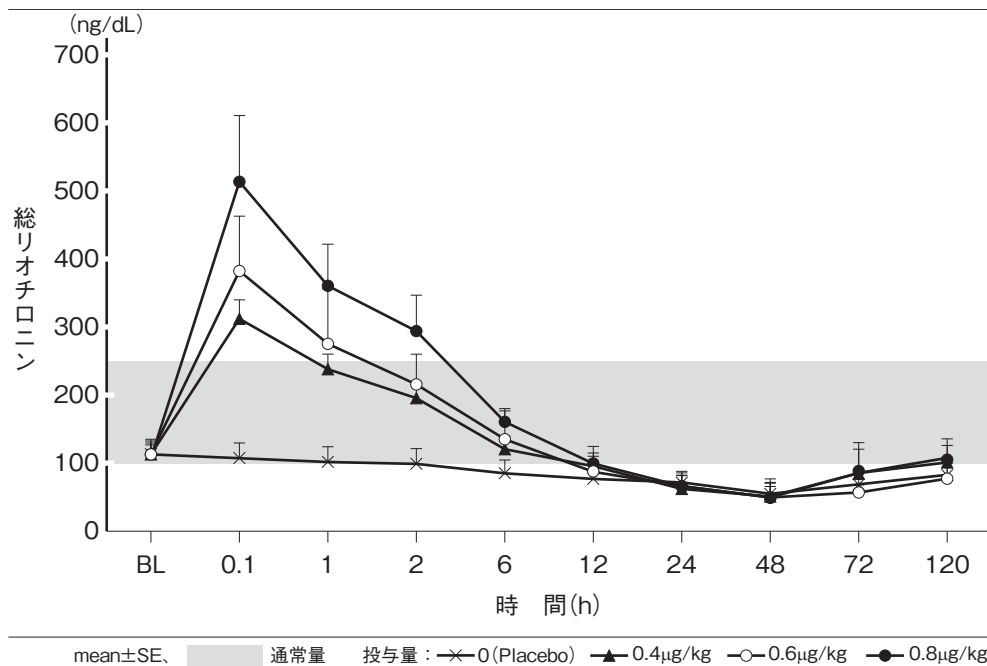
AUC <sub>0-t</sub> (ng/mL/h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
45.19 ± 2.19	3.16 ± 0.23	2.44 ± 0.34

## 2) 小児での検討

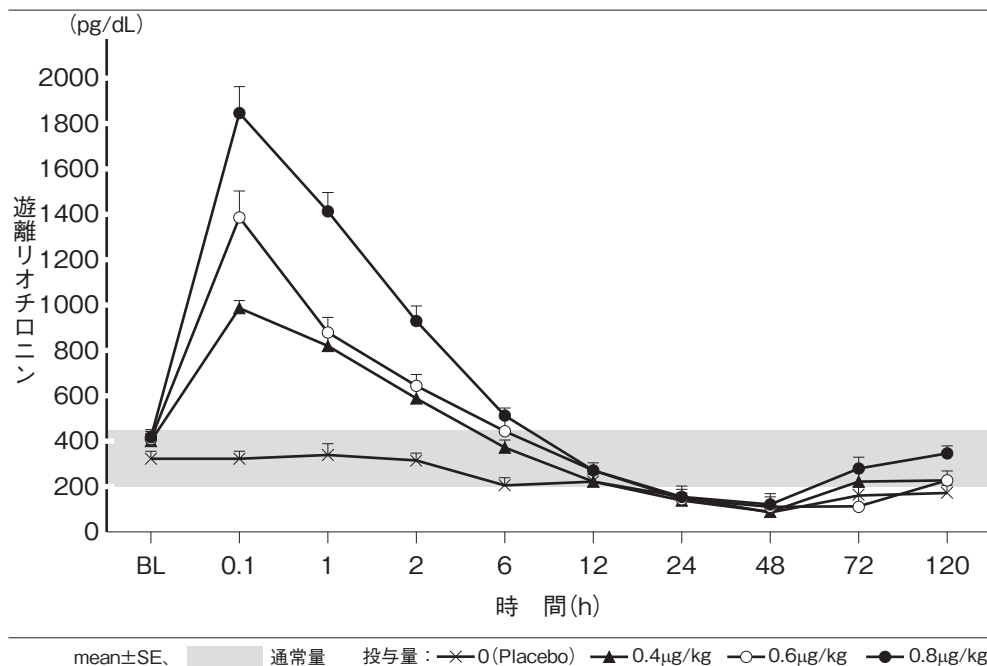
[外国人データ]

心臓のバイパス手術を受けた小児 28 例を対象にリオチロニンナトリウム 0.4、0.6、0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$  又はプラセボを静脈内投与したときの総リオチロニン及び遊離リオチロニン濃度は下記のとおりであった<sup>3)</sup>。

### ■総リオチロニンの血中濃度の推移



### ■遊離リオチロニンの血中濃度の推移



■総リオチロニンのパラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/dL)	AUC (ng · h/dL)
0.4μg/kg	314 ± 28	707 ± 203
0.6μg/kg	383 ± 81	1207 ± 428
0.8μg/kg	494 ± 105	1564 ± 591

mean ± SE

■遊離リオチロニンのパラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (pg/dL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (pg · h/dL)
0.4μg/kg	972 ± 88	7.0 ± 1.0	2160 ± 729
0.6μg/kg	1351 ± 313	7.3 ± 1.1	3446 ± 1120
0.8μg/kg	1869 ± 281	7.0 ± 0.9	5085 ± 1673

mean ± SE

1 - 4 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2 - 1 吸収速度定数

該当資料なし

2 - 2 バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2 - 3 消失速度定数

(参考) [ラット]

ラットに [<sup>125</sup>I] リオチロニンナトリウムを3時間持続注射した時の消失速度定数は 0.0711 ± 0.0073h<sup>-1</sup> (n = 6) であった<sup>4)</sup>。

2 - 4 クリアランス

健康成人男性5例(年齢:21~28歳)に [<sup>131</sup>I] リオチロニンナトリウムを単回静脈内投与した時の代謝クリアランスはモデルによらない場合は 22.2 ± 5.3L/日、3コンパートメントモデルでは 17.0 ± 3.2L/日であった<sup>5)</sup>。



## 2 - 5 分布容積

---

健康成人男性 5 例（年齢：21 ～ 28 歳）に [<sup>131</sup>I] リオチロニンナトリウムを単回静脈内投与した時の分布容積はモデルによらない場合は  $54.2 \pm 16.5\text{L}$ 、3 コンパートメントモデルでは  $46.6 \pm 12.8\text{L}$  であった<sup>5)</sup>。

〔外国人データ〕

心臓バイパス手術を受けた小児 21 例にリオチロニンナトリウム 0.4、0.6、0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した時の定常状態での分布容積は  $0.31 \pm 0.09\text{L}/\text{kg}$  であった<sup>3)</sup>。

## 2 - 6 血漿蛋白結合率

---

〔外国人データ〕

人での非蛋白結合率は 0.313% であった<sup>6)</sup>。

## 3. 吸 収

---

吸収部位：消化管

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

吸収率：

〔外国人データ〕

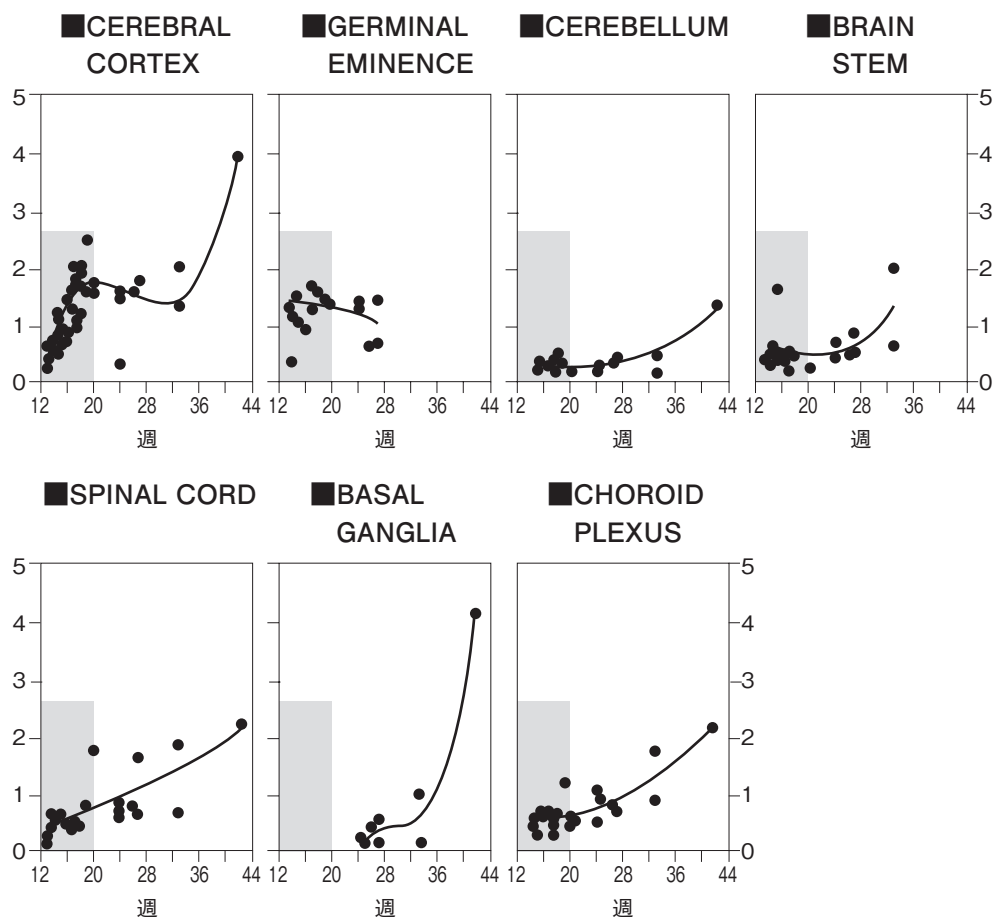
健康成人 8 例に [<sup>125</sup>I] リオチロニンナトリウムを静脈内又は経口投与した時の投与 2 時間後の経口投与での血中濃度は静脈内投与での  $86.4 \pm 17.6\%$  であり、4 時間後では  $95.4 \pm 7.7\%$ 、24 時間後では  $79.0 \pm 9.4\%$  であった<sup>7)</sup>。

#### 4. 分 布

##### 4-1 血液-脳関門通過性

[外国人データ]

受胎後 23 ~ 33 週で生まれ、24 ~ 42 週で死亡した胎児 9 例の脳内リオチロニン濃度は下記のとおりであった<sup>8)</sup>。



##### 4-2 胎児への移行性

分娩直前の妊婦に 5 ~ 10 $\mu$ c [131I] リオチロニンナトリウムを静脈内投与した時の母体血と臍帯血の比率は下記のとおりであった<sup>9)</sup>。

##### ■胎児への移行性

患 者	<sup>131</sup> I 分娩前投与時間 (分)	分娩時の <sup>131</sup> I 通過率 (母体血 / 臍帯血)
I	13	23.62
II	33	15.36
III	75	5.33
IV	130	6.32

(参考) [ヒツジ]

妊娠約 130 日のヒツジに睡眠後  $^{125}\text{I}$ -リオチロニン硫酸塩  $1,700\mu$  を急速に注入した時の母胎血、尿、胎児血のリオチロニン ( $\text{T}_3$ )、リオチロニン硫酸塩 ( $\text{T}_3\text{S}$ )、3,3'diiodothyronine ( $\text{T}_2\text{S}$ ) 硫酸塩の濃度推移は下記のとおりであった<sup>10)</sup>。

■投与後の濃度の推移

		投与後の時間 (h)						
		Baseline	1/2	1	2	3	4	5
母体血 ng/dL	$\text{T}_3$	89 ± 11	2111 ± 353	1339 ± 175	937 ± 154	725 ± 159	680 ± 124	512 ± 102
	$\text{T}_3\text{S}$	22 ± 5.9	7280 ± 1237	4260 ± 279	2270 ± 261	1430 ± 209	1030 ± 136	705 ± 122
	$\text{T}_2\text{S}$	16 ± 2.0	94 ± 30	85 ± 26	54 ± 18	33 ± 11	37 ± 12	31 ± 10
母体尿 ng/h	$\text{T}_3$	65 ± 17	1450 ± 519	2367 ± 672	1649 ± 350	1568 ± 532	888 ± 334	731 ± 316
	$\text{T}_3\text{S}$	135 ± 21	144041 ± 38498	116847 ± 42210	44037 ± 9297	24217 ± 7222	14587 ± 3343	8987 ± 3652
	$\text{T}_2\text{S}$	226 ± 35	6539 ± 1758	7623 ± 3014	2163 ± 985	1571 ± 444	918 ± 263	1452 ± 411
胎児血 ng/dL	$\text{T}_3$	20 ± 4.7	32 ± 7.6	32 ± 7.6	25 ± 4.7	32 ± 10	24 ± 3.0	22 ± 4.0
	$\text{T}_3\text{S}$	62 ± 11	109 ± 26	106 ± 24	77 ± 10	78 ± 12	72 ± 12	72 ± 12
	$\text{T}_2\text{S}$	77 ± 10	80 ± 10	80 ± 12	74 ± 6	75 ± 10	82 ± 9	81 ± 10

mean ± SE、n=6

4 - 3 乳汁中への移行性

[外国人データ]

出産 4 日目の授乳婦 10 例の最初の授乳前後の乳汁中のリオチロニン濃度は授乳前で  $0.80 \pm 0.52\text{nmol/L}$  授乳後で  $0.93 \pm 0.62\text{nmol/L}$  であり、出産 1~3 カ月後 12 例の乳汁中のリオチロニン濃度は  $1.19 \pm 0.42\text{nmol/L}$  であった<sup>11)</sup>。

(参考) [ラット]

出産後のラットにリオチロニンナトリウムを毎日  $75\mu\text{g/kg}$  を投与して 19 日目の母体血、胎児血、母乳中のリオチロニン濃度をプラセボと比較した成績は下記のとおりであった<sup>12)</sup>。

■リオチロニンの濃度

	母体血		胎児血		ミルク	
	n	濃度	n	濃度	n	濃度
プラセボ群	7	76 ± 4	15	138 ± 8	8	28 ± 4
投与群	10	91 ± 3	19	156 ± 3	6	38 ± 6

ng/dL、mean ± SE

4 - 4 髄液への移行性

入院中の患者 5 例の血中及び髄液中のリオチロニン濃度は下記のとおりであった<sup>13)</sup>。

■リオチロニン濃度

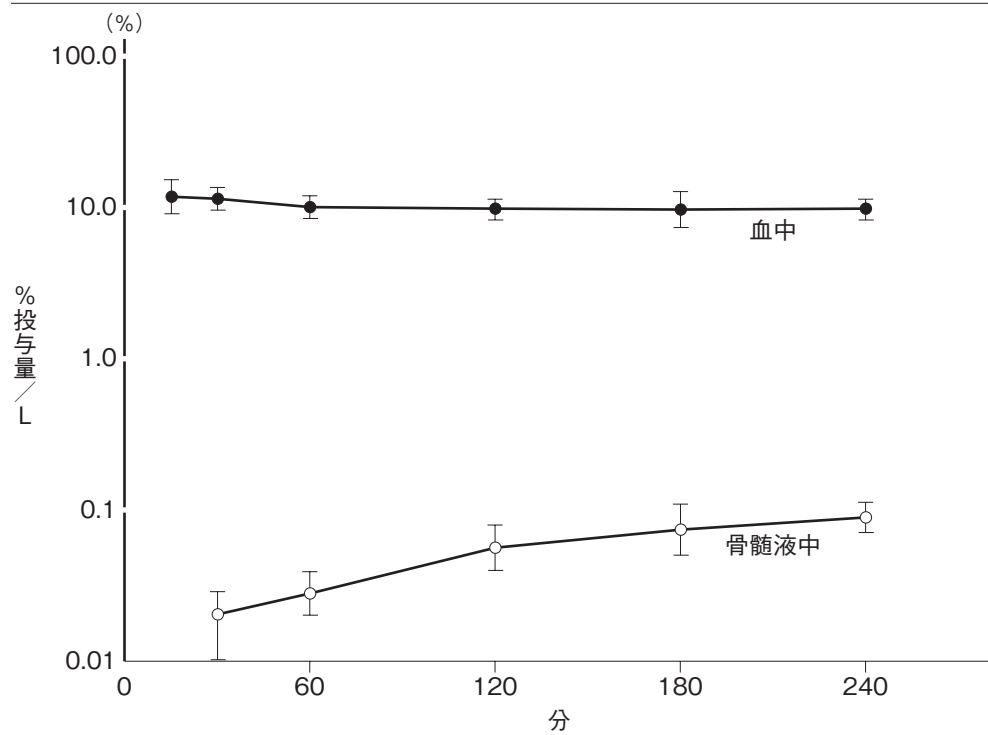
	髄液	血中	髄液 / 血中 ratio
総リオチロニン (ng/dL)	2.6 ± 1.5	119 ± 8.9	0.022
%遊離リオチロニン (%)	5.6 ± 0.5	0.20 ± 0.02	28
遊離リオチロニン (ng/dL)	0.16 ± 0.05	0.22 ± 0.01	0.73

mean ± SE

(参考) [イヌ]

イヌに  $^{131}\text{I}$ - リオチロニンナトリウムを静脈内投与した時の血中及び髄液中の濃度は下記のとおりであった<sup>14)</sup>。

■ リオチロニン濃度



mean $\pm$ SD、n=7

4 - 5 その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

正常雄性ラットに [<sup>131</sup>I] T<sub>3</sub> 0.5μg/kg を静脈内投与した後の <sup>131</sup>I 濃度 (T<sub>3</sub> μg/ 組織 100g) は下記のとおりであった<sup>15)</sup>。

■体内分布

組 織	投与後の時間 (hr)				
	0.5	1.0	2.0	4.0	7.0
末 梢 血 漿	0.062	0.047	0.043	0.036	0.024
下 垂 体 前 葉	0.126	0.133	0.137	0.107	0.049
下 垂 体 後 葉	0.089	0.108	0.052	0.042	0.027
脳 幹	0.012	0.011	0.013	0.014	0.011
小 脳	0.013	0.012	0.013	0.014	0.009
乳 頭 体	0.013	0.022	0.018	0.021	0.018
間脳 の 他 の 部 分	0.011	0.010	0.012	0.016	0.012
大 脳 灰 白 質	0.008	0.009	0.010	0.011	0.006
大 脳 白 質	0.005	0.005	0.006	0.007	0.005
骨 格 筋	0.046	0.011	0.014	0.013	0.009
副 腎	0.155	0.090	0.062	0.037	0.053
肝 臓	0.351	0.274	0.133	0.119	0.034
腎 臓	0.445	0.317	0.162	0.114	0.060

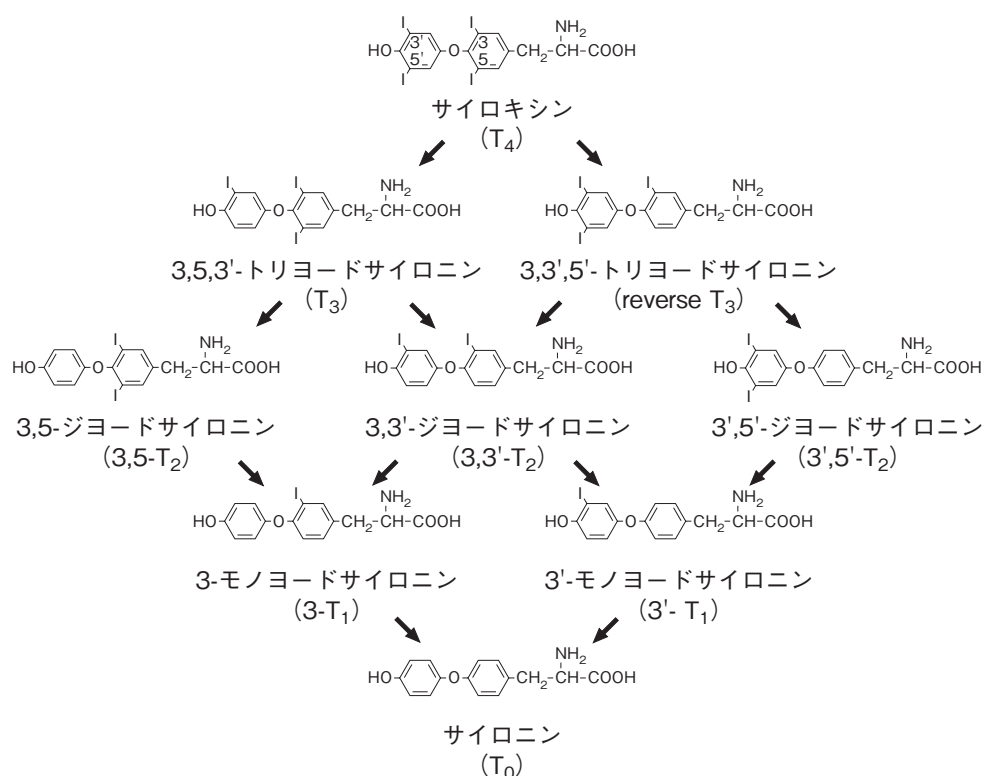
n = 3、μg/100g or 100mL

## 5. 代 謝

### 5 - 1 代謝部位及び代謝経路

レボチロキシン、リオチロニン及びその代謝産物は、脱ヨード反応、グルクロン酸抱合・硫酸抱合、アラニン側鎖の脱アミノ反応・脱炭酸反応により代謝される。これらの代謝経路のうちもっとも重要なものは脱ヨード反応であり、 $T_4$ 、 $T_3$ の70%はこの経路により代謝される<sup>16)</sup>。

#### ■甲状腺ホルモンの代謝（脱ヨード反応）



(参考) [ラット]

3'に<sup>131</sup>Iを付けたリオチロニンナトリウムをラットに0.6μg/100gに静脈内投与して各時間後の血清、胆汁、尿中の脱3'-Iの割合は下記のとおりであった<sup>17)</sup>。

■各時間後の脱3'-Iの割合

	投与後の時間	脱3'-Iの割合 (%)
血 清	5 分	5.5
	1 時間	2.6
	3 時間	11.6
	6 時間	17.0
胆 汁	0 ~ 2 時間	2.3
	4 ~ 6 時間	4.5
	6 ~ 10 時間	6.1
	15 ~ 20 時間	9.0
尿	0 ~ 6 時間	89.5
	6 ~ 24 時間	92.0
	24 ~ 30 時間	93.0

5 - 2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 \_\_\_\_\_

該当資料なし

5 - 3 初回通過効果の有無及びその割合 \_\_\_\_\_

該当資料なし

5 - 4 代謝物の活性の有無及び比率 \_\_\_\_\_

3,5-T<sub>2</sub>、3,3'-T<sub>2</sub>以降のT<sub>3</sub>の脱ヨード代謝物には生理活性はない<sup>1)</sup>。

5 - 5 活性代謝物の速度論的パラメータ \_\_\_\_\_

該当しない

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位

(参考) [ラット]

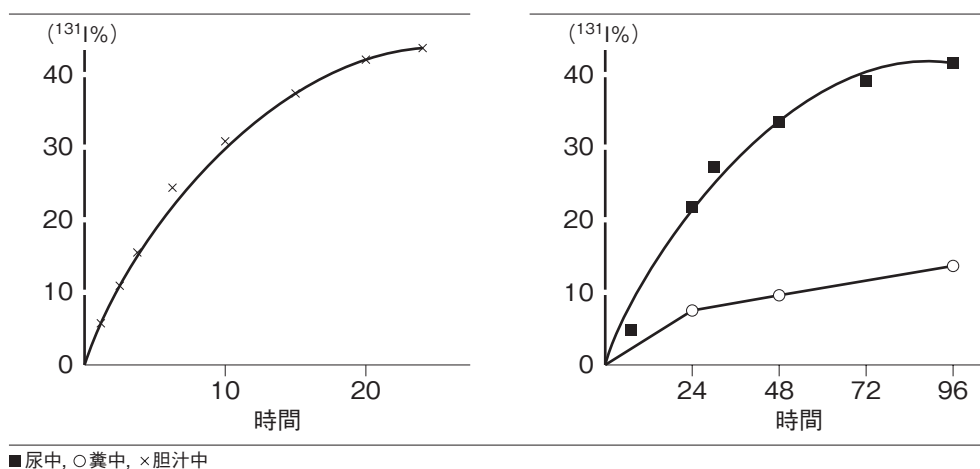
主に尿中に排泄される<sup>17)</sup>。

### 6-2 排泄率

(参考) [ラット]

<sup>131</sup>I-リオチロニンナトリウムをラットに 0.6 $\mu$ /100g 静脈内投与したときの尿中、胆汁中、糞中への排泄率は下記のとおりであった<sup>17)</sup>。

#### ■リオチロニンの尿中、胆汁中、糞中への排泄率



### 6-3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」の項参照

## 7. 透析等による除去率

### 7-1 腹膜透析

腹膜透析 (1日3~4回透析液を交換) を実施している11例で透析液中の総リオチロニンは24時間で17.3ng/dLから131.6ng/dLに増加した<sup>18)</sup>。

### 7-2 血液透析

該当資料なし

### 7-3 直接血液灌流

該当資料なし



## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

新鮮な心筋梗塞のある患者 [基礎代謝の亢進により心負荷が増大し、病態が悪化することがある。]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 狭心症、陳旧性心筋梗塞、動脈硬化症、高血圧症等の重篤な心・血管系の障害のある患者 [基礎代謝の亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがあるので、投与する必要がある場合には少量から開始し、通常より長期間をかけて増量し、維持量は最少必要量とすること。]
- (2) 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者 [副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがあるので、副腎皮質機能不全の改善（副腎皮質ホルモンの補充）を十分にはかかってから投与すること。]
- (3) 糖尿病患者 [血糖管理状況が変わることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「Ⅷ－7 相互作用」の項も参照）。]
- (4) 高齢者（「Ⅷ－9 高齢者への投与」の項参照）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

甲状腺機能低下症及び粘液水腫の患者には、少量から投与を開始し、観察を十分に行い、漸次増量して維持量とすることが望ましい。

なお、本剤は他の甲状腺ホルモン製剤より効果の発現が早く持続が短いので、その点を考慮して投与すること。

## 7. 相互作用

### 7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

### 7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム 等	本剤はクマリン系抗凝血剤の作用を増強するおそれがあるので、プロトロンビン時間等を測定しながらクマリン系抗凝血剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンがビタミンK依存性凝固因子の異化を促進することが考えられている。
交感神経刺激剤 アドレナリン、ノルアドレナリン、エフェドリン・メチルエフェドリン含有製剤	本剤はこれらの作用を増強し、冠動脈疾患のある患者に併用すると冠不全のリスクが増大するおそれがあるので慎重に投与すること。	甲状腺機能亢進症では心臓のカテコールアミンに対する感受性が増大することが考えられている。
強心配糖体製剤	甲状腺機能亢進状態では血清ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状態では上昇するとの報告があるため、甲状腺機能亢進状態では通常より多量の、甲状腺機能低下状態では通常より少量の強心配糖体製剤の投与を必要とすることがある。併用する場合には強心配糖体製剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。	吸収、腎排泄、分布容積、血中半減期あるいは心筋の反応性の変化が関与していると考えられている。
血糖降下剤	血糖降下剤を投与している患者に本剤を投与すると、血糖管理状況が変わるおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら両剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。	甲状腺ホルモンはインスリン分泌、肝での糖新生、末梢組織での糖の取込み等糖代謝系全般にわたって作用し、血糖値を変動（上昇あるいは低下）させることが考えられている。
コレスチラミン、コレスチミド、鉄剤、アルミニウム含有制酸剤、炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩	同時投与により本剤の吸収が遅延又は減少するおそれがあるので、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	本剤が左記の薬剤と結合し、腸管吸収が低下することが考えられている。
フェニトイン製剤、カルバマゼピン、フェノバルビタール	これらの薬剤は本剤の血中濃度を低下させるおそれがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤が甲状腺ホルモンの異化を促進することが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン	アミオダロンは甲状腺ホルモン値を低下させるおそれがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	アミオダロンが甲状腺ホルモンの脱ヨード化を阻害することが考えられている。
経口エストロゲン製剤 結合型エストロゲン、 エストラジオール、 エストリオール等	経口エストロゲン製剤は甲状腺ホルモン値を低下させるおそれがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。	経口エストロゲン製剤がサイロキシン結合グロブリンを増加させることが考えられている。

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

#### (1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 1) ショックがあらわれることがある。
- 2) 狭心症、うっ血性心不全があらわれることがある。このような場合には過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 等の著しい上昇、発熱、倦怠感等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者では、副腎クリーゼがあらわれることがあるので、副腎皮質機能不全の改善(副腎皮質ホルモンの補充)を十分にはかってから投与すること。全身倦怠感、血圧低下、尿量低下、呼吸困難等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	頻度不明
1) 過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹等
2) 肝臓 <sup>注1)</sup>	AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇
3) 循環器 <sup>注2)</sup>	心悸亢進、脈拍増加、不整脈
4) 精神神経系 <sup>注2)</sup>	振戦、不眠、頭痛、めまい、発汗、神経過敏・興奮・不安感・躁うつ等の精神症状
5) 消化器 <sup>注2)</sup>	食欲不振、嘔吐、下痢
6) その他 <sup>注2)</sup>	筋肉痛、月経障害、体重減少、脱力感、皮膚の潮紅

注1) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注2) このような場合には、過剰投与のおそれがあるので、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

8 - 2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

8 - 3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8 - 4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

○重大な副作用

ショックがあらわれることがある。

○その他の副作用

発疹等の過敏症

9. 高齢者への投与

高齢者に投与する場合は、少量から投与を開始し、通常より長期間をかけて増量し、維持量は最少必要量とするなど注意すること。[本剤を投与すると基礎代謝の亢進による心負荷により狭心症等をきたすおそれがある。また、一般に高齢者では生理機能が低下している。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症状：「Ⅷ- 8 副作用」の項参照

処置：一度に大量服用した場合には、本剤吸収の抑制（状況に応じ催吐・胃洗浄、コレスチラミンや活性炭の投与等）及び対症療法（換気維持のための酸素投与、交感神経興奮症状に対するプロプラノロール等のβ-遮断剤の投与、うっ血性心不全に対する強心配糖体の投与や発熱、低血糖及び脱水に対する処置等）を行う。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

---

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

---

該当しない

16. その他

---

該当しない

## 区：非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### 2-1 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### 2-2 反復投与毒性試験

ウサギにリオチロニン 35 $\mu$ g/kg 及びレボチロキシシン 140 $\mu$ g/kg を 14 日間経口投与又はリオチロニン 25 $\mu$ g/kg 及びレボチロキシシン 100 $\mu$ g/kg を 45 日間経口投与したときの心臓に与える影響は下記のとおりであった<sup>19)</sup>。

#### ■体重、血圧及び心重量への影響

Treatment (n)	体重 (g)		変化率 (%)	血圧 (mmHg)	Ratio myocardic weight/100g B.W.
	前	後			
14 日投与 (11)	2044 $\pm$ 146	1823 $\pm$ 260	- 10.9	150.3 $\pm$ 22.6	0.353 $\pm$ 0.034
コントロール (9)	2188 $\pm$ 387	2410 $\pm$ 477	+ 10.2	110.5 $\pm$ 12.5	0.219 $\pm$ 0.011
45 日投与 (8)	2550 $\pm$ 383	2768 $\pm$ 365	+ 8.5	152.1 $\pm$ 7.1	0.367 $\pm$ 0.024
コントロール (8)	1855 $\pm$ 88	2378 $\pm$ 246	+ 28.5	114 $\pm$ 4.8	0.244 $\pm$ 0.012

mean  $\pm$  SE

#### ■心電図に与える影響

Treatment (n)	Frequency	PQ	QRS	QT	SI
コントロール (43)	266 $\pm$ 13.9	61.7 $\pm$ 2.64	24 $\pm$ 0.8	142.5 $\pm$ 5.7	62.9 $\pm$ 2.2
14 日投与 (11)	371.6 $\pm$ 55.3	58.4 $\pm$ 6.2	28.4 $\pm$ 1.6	114.7 $\pm$ 14.8	70.7 $\pm$ 6.5
45 日投与 (7)	313.1 $\pm$ 18.4	72.6 $\pm$ 5.2	28.7 $\pm$ 2.2	128 $\pm$ 10.7	66.6 $\pm$ 4.7

mean  $\pm$  SE、Frequency : heart rate in beats/min、PQ、QRS、QT : intervals-in msec (2 nd lead)、SI : systolic index

### 2 - 3 生殖発生毒性試験

妊娠 9.5 ~ 10.5 日のラットの胎児を摘出して、リオチロニン 200ng/mL、670ng/mL、2000ng/mL の濃度を添加して、20 時間培養したときの胎児の状態は下記のとおりであった<sup>20)</sup>。

#### ■胎児の状態

Parameter	リオチロニンの濃度 (ng/mL)			
	0	200	670	2000
Embryos cultured	52	13	19	19
Survival (%)	50 (96)	13 (100)	19 (100)	13 (68)
Any defect (%)	1 (2)	3 (23)	2 (11)	6 (46)
Multiple defects (%)	0	0	0	2 (15)
Anterior schisis (%)	0	1 (8)	0	2 (15)
Cephalic defects (%)	0	0	1 (5)	3 (23)
Rhombencephalic schisis (%)	0	0	0	2 (15)
Branchial arch defects (%)	0	0	1 (5)	5 (38)
Irregular somities (%)	0	3 (23)	0	0
Abnormal rotation (%)	0	0	0	2 (15)
Open otic vesicles (%)	0	0	0	2 (15)

### 2 - 4 その他の特殊毒性

22 歳の健康成人から精子を取り、-80℃で処理した場合、正常な DNA の割合は 73 ~ 80% であるが、80μmol のリオチロニンで処理すると 37 ~ 45% に減少した<sup>21)</sup>。

## X：取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

5mcg チロナミン錠：3年6ヵ月

25mcg チロナミン錠：3年6ヵ月

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

### 2. 貯法・保存条件

室温保存。開封後も光を遮り保存すること。

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

5mcg チロナミン錠：注意－医師等の処方箋により使用すること

25mcg チロナミン錠：劇薬、注意－医師等の処方箋により使用すること

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

5mcg チロナミン錠：100錠（バラ）、1,000錠（10錠×100）

25mcg チロナミン錠：100錠（バラ）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：乾燥甲状腺、レボチロキシシンナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
5mcg チロナミン錠	1961年4月25日	(36A) 677
25mcg チロナミン錠	1961年4月25日	(36A) 677



9. 薬価基準収載年月日 \_\_\_\_\_

5mcg チロナミン錠：1963年1月1日

25mcg チロナミン錠：1963年1月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 \_\_\_\_\_

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 \_\_\_\_\_

再評価結果：1978年3月24日

効能・効果、用法・用量を変更することなく有用性が認められた。

12. 再審査期間 \_\_\_\_\_

該当しない（再審査対象外）

13. 長期投与の可否 \_\_\_\_\_

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード \_\_\_\_\_

5mcg チロナミン錠：2431003F1019

25mcg チロナミン錠：2431003F2015

15. 保険給付上の注意 \_\_\_\_\_

該当しない

## XI : 文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) 三橋知明 : ホルモンと臨床 1998,46 (増刊) :166
- 2) Leggio G.M.,et al. : J.Endocrinol.Invest. 2006,29:RC35
- 3) Mainwaring R.D.,et al. : Circulation 2000,101:1423
- 4) Dubois J.D.,et al. : Pediat.Res. 1977,11:116
- 5) Inada M.,et al. : J.Clin.Invest. 1975,55:1337
- 6) Kaptein E.M.,et al. : Am.Physiol.Soc. 1993,264:E90
- 7) Hays M.T. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 1970,30:675
- 8) Kester M.H.A.,et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 2004,89:3117
- 9) 上牧順三 : 千葉医学会雑誌 1962,38:157
- 10) Wu S.Y.,et al. : Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab. 1999,277:E915
- 11) Jansson L.,et al. : Acta Pediatr.Scand. 1983,72:703
- 12) Corona L.Q.,et al. : Life Sci. 2000,66:2013
- 13) Nishikawa M.,et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 1981,53:1030
- 14) Hagen G.A.,et al : Endocrinol. 1974,95:1398
- 15) Ford D.H. : J.Nervous Mental Dis. 1959,129:530
- 16) Engler D.,et al. : Endocr.Rev. 1984, 5:151
- 17) Roche J.,et al. : Soc.Biol. 1958,25:33
- 18) Maues M.G.C.,et al. : Perit.Dial.Int. 1995,15:266
- 19) Petkov O. : Acta Physiol.Pharmacol.Bulg. 1983,9:42
- 20) Kraft J.C.,et al. : J.Craniofac.Genet.Dev.Biol. 1994,14:75
- 21) Dobrzynska M.M.,et al : Mutagenesis 2004,19:325

### 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII：参考資料

### 主な外国での発売状況

---

リオチロニンナトリウムはスウェーデン、ノルウェーで販売されている。

## ⅩⅢ：備 考

その他の関連資料

---

該当しない



