

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

甲状腺ホルモン製剤

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**

**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
製剤の規制区分	5mcg チロナミン錠：処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 25mcg チロナミン錠：劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること
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 5μg 含有 25mcg チロナミン錠：1錠中リオチロニンナトリウム 25μg 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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1961年6月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>

本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1
(1) 承認条件.....	1
(2) 流通・使用上の制限事項.....	1
6. RMP の概要.....	1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	2
(1) 和名.....	2
(2) 洋名.....	2
(3) 名称の由来.....	2
2. 一般名.....	2
(1) 和名（命名法）.....	2
(2) 洋名（命名法）.....	2
(3) ステム（stem）.....	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）又は本質.....	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	5
(1) 剤形の区別.....	5
(2) 製剤の外観及び性状.....	5
(3) 識別コード.....	5
(4) 製剤の物性.....	5
(5) その他.....	5
2. 製剤の組成.....	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	5
(2) 電解質等の濃度.....	5
(3) 熱量.....	5

3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 臨床薬理試験	9
(3) 用量反応探索試験	9
(4) 検証的試験	10
(5) 患者・病態別試験	10
(6) 治療的使用	10
(7) その他	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(3) 作用発現時間・持続時間	12
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	13
(1) 治療上有効な血中濃度	13
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 中毒域	15
(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 解析方法	15
(2) 吸収速度定数	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15

(5) 分布容積.....	16
(6) その他.....	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
(1) 解析方法.....	16
(2) パラメータ変動要因.....	16
4. 吸収.....	16
5. 分布.....	17
(1) 血液－脳関門通過性.....	17
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	17
(3) 乳汁への移行性.....	18
(4) 髄液への移行性.....	18
(5) その他の組織への移行性.....	19
(6) 血漿蛋白結合率.....	20
6. 代謝.....	20
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	21
7. 排泄.....	22
8. トランスポーターに関する情報.....	22
9. 透析等による除去率.....	22
10. 特定の背景を有する患者.....	22
11. その他.....	22

## 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.....	23
2. 禁忌内容とその理由.....	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	23
5. 重要な基本的注意とその理由.....	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	23
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	23
(2) 腎機能障害患者.....	23
(3) 肝機能障害患者.....	23
(4) 生殖能を有する者.....	23
(5) 妊婦.....	24
(6) 授乳婦.....	24
(7) 小児等.....	24
(8) 高齢者.....	24
7. 相互作用.....	24
(1) 併用禁忌とその理由.....	24
(2) 併用注意とその理由.....	24
8. 副作用.....	26
(1) 重大な副作用と初期症状.....	26
(2) その他の副作用.....	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26
10. 過量投与.....	27
11. 適用上の注意.....	27

12. その他の注意.....	27
(1) 臨床使用に基づく情報.....	27
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	27
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	28
(1) 薬効薬理試験.....	28
(2) 安全性薬理試験.....	28
(3) その他の薬理試験.....	28
2. 毒性試験.....	28
(1) 単回投与毒性試験.....	28
(2) 反復投与毒性試験.....	28
(3) 遺伝毒性試験.....	28
(4) がん原性試験.....	28
(5) 生殖発生毒性試験.....	29
(6) 局所刺激性試験.....	29
(7) その他の特殊毒性.....	29
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	30
2. 有効期間.....	30
3. 包装状態での貯法.....	30
4. 取扱い上の注意.....	30
5. 患者向け資材.....	30
6. 同一成分・同効薬.....	30
7. 国際誕生年月日.....	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	30
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	30
11. 再審査期間.....	31
12. 投薬期間制限に関する情報.....	31
13. 各種コード.....	31
14. 保険給付上の注意.....	31
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	32
2. その他の参考文献.....	32
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	33
2. 海外における臨床支援情報.....	33
<b>X III . 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	34
(1) 粉砕.....	34
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	34
2. その他の関連資料.....	34

# 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. 製品の治療学的特性

(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。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(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。

(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

(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。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年2月時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

5mcg チロナミン®錠

25mcg チロナミン®錠

#### (2) 洋名

5mcg THYRONAMIN® TABLETS

25mcg THYRONAMIN® TABLETS

#### (3) 名称の由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

リオチロニンナトリウム（JAN）

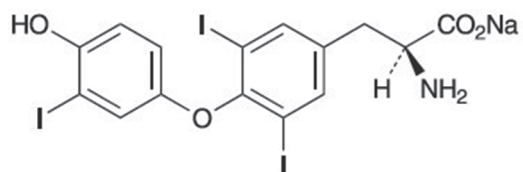
#### (2) 洋名（命名法）

Liothyronine Sodium（JAN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 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）又は本質

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

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (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) 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)

#### (3) 吸湿性

乾燥減量：4.0%以下 (0.2g、105°C、2 時間)

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5729 廣川書店)

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：236～237° (分解) (free 体)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+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)

### 2. 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)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 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。

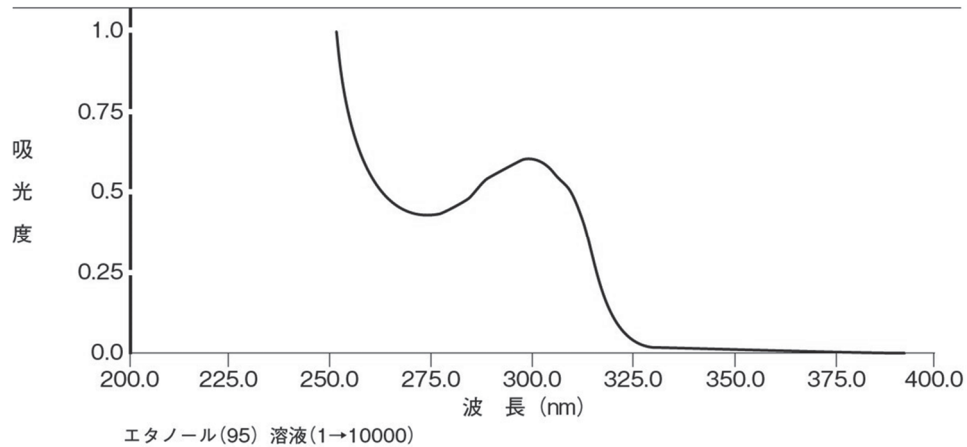
(2) 本品 0.02g に硫酸数滴を加えて直火で加熱するとき、紫色のガスを発生する。

(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)

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) 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

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		5mcg チロナミン錠	25mcg チロナミン錠
錠剤の色		白色	
形状	上面		
	下面		
	側面		
直径 (mm)		6.6	8.1
厚さ (mm)		2.5	2.8
質量 (mg)		110	180

#### (3) 識別コード

5mcg チロナミン錠：△228

表示部位：錠剤

25mcg チロナミン錠：△229

表示部位：錠剤

#### (4) 製剤の物性

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	5mcg チロナミン錠	25mcg チロナミン錠
有効成分	1錠中 リオチロニンナトリウム 5 $\mu$ g	1錠中 リオチロニンナトリウム 25 $\mu$ g
添加剤	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	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 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. 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°C±2°C、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°C±2°C、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・ファーマシューティカルサイエンス)

#### (2) 温度安定性 (保存条件：40°C、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・ファーマシューティカルサイエンス)

- (3) 湿度安定性（保存条件：25°C、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・ファーマシューティカルサイエンス)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

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°C) 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・ファーマシューティカルサイエンス)

## 10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

**(2) 包装**

〈5mcg チロナミン錠〉

100 錠 (バラ)、PTP 1,000 錠 (10 錠×100)

〈25mcg チロナミン錠〉

100 錠 (バラ)

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 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

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈甲状腺機能低下症（原発性及び下垂体性）、粘液水腫〉

7.2 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。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし



- (4) 検証的試験
  - 1) 有効性検証試験  
該当資料なし
  - 2) 安全性試験  
該当資料なし
- (5) 患者・病態別試験  
該当資料なし
- (6) 治療的使用
  - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当しない（再審査対象外）
  - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない
- (7) その他  
該当資料なし

## 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

レボチロキシナトリウム水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (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<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 体温・エネルギー代謝に対する作用

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～数日間の潜時を要し、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<sup>1)</sup>。

熱産生の増加、基礎代謝率の上昇、酸素消費の増大をもたらす、これらはチトクローム系酵素蛋白質の増加によると考えられている (甲状腺機能低下症患者、ラット)<sup>2)</sup>。

##### 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 ヶ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<sup>1)</sup>。

成長を促進するが、多量ではかえって成長を抑制する。骨、歯の成長にも促進的に作用し骨端線の閉鎖を促す (ラット)<sup>2)</sup>。

##### 3) 自律神経に対する作用

甲状腺機能亢進症では頻脈がみられる。これは甲状腺ホルモンが心臓の β-アドレナリン受容体 (β-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<sup>1)</sup>。

#### 4) 蛋白代謝に対する作用

蛋白質合成促進作用を示す。この作用は、RNAポリメラーゼの活性の増大、m-RNA生成の促進、リボソームにおける蛋白生成の促進等によるとされている（甲状腺機能低下症患者、ラット）。一方、過量では蛋白分解が合成を上回るためN平衡は負となる<sup>2,3)</sup>。

#### 5) 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）<sup>1)</sup>。

末梢組織での糖利用を高め、肝グリコーゲンの分解を促進して血糖を上昇させる（ラット）<sup>2)</sup>。

#### 6) 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<sup>1)</sup>。

血清コレステロール、中性脂肪、リン脂質、 $\beta$ -リポ蛋白、脂肪酸等の低下作用を示す（甲状腺機能低下症患者、ラット）<sup>2)</sup>。

#### 7) 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、Na、水の貯留傾向があり、末梢血管抵抗は増加している<sup>1)</sup>。

組織から血液への水分移動促進による血液量の増加、代謝亢進に伴う循環血液量の増加、糸球体ろ過量の増大等により利尿作用を示す。また、尿中へのNa、Kの排泄を増加させる（甲状腺機能低下症患者、健常人）<sup>2)</sup>。

#### 8) 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<sup>1)</sup>。

#### 9) 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<sup>1)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (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>4)</sup>。

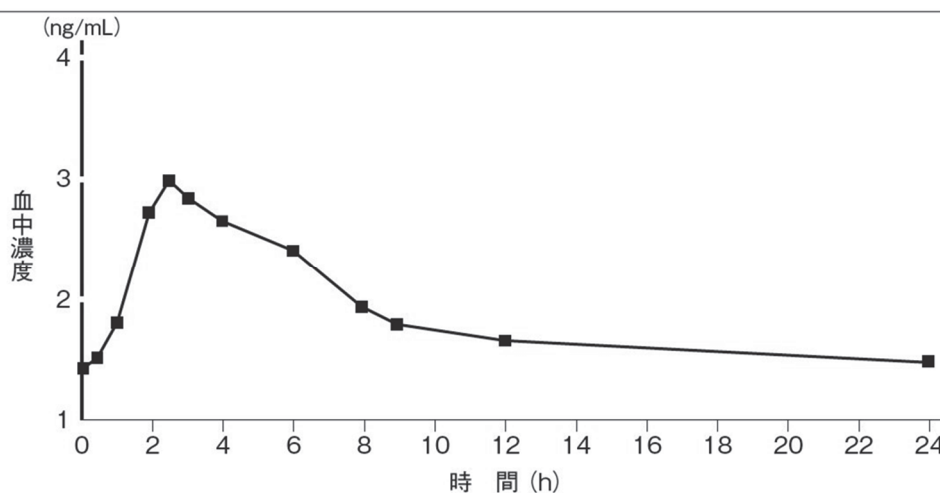
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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>5)</sup>。

##### ■単回投与時の血中濃度の推移



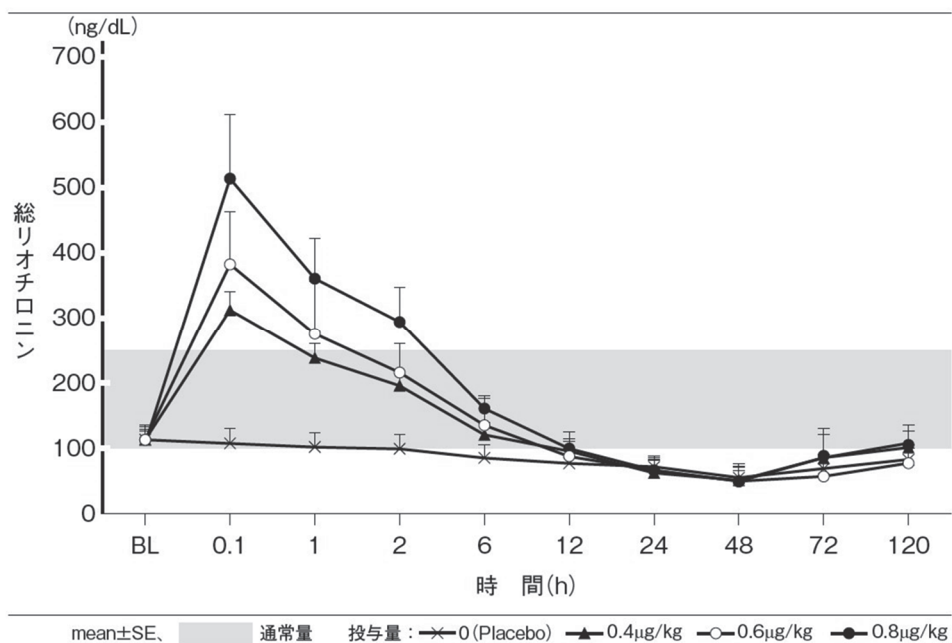
AUC <sub>0-t</sub> (ng/mL/h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
45.19 ± 2.19	3.16 ± 0.23	2.44 ± 0.34

## 2) 小児での検討

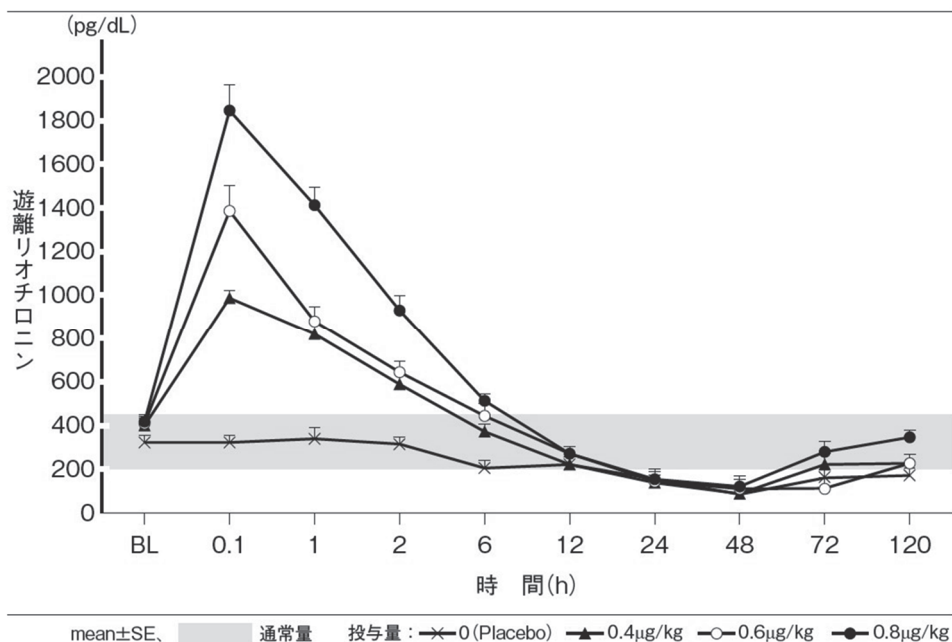
[外国人データ]

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>6)</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



注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 $\mu\text{g}$ 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 $\mu\text{g}$ とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

■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

注意：本剤の承認された用法及び用量は「リオチロニンナトリウムとして、通常成人初回量は1日5～25μgとし、1～2週間間隔で少しずつ増量する。維持量は1日25～75μgとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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>7)</sup>。

(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>8)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「リオチロニンナトリウムとして、通常成人初回量は1日5～25μgとし、1～2週間間隔で少しずつ増量する。維持量は1日25～75μgとする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## (5) 分布容積

健康成人男性 5 例（年齢：21～28 歳）に  $[^{131}\text{I}]$  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>8)</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>6)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 $\mu\text{g}$  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 $\mu\text{g}$  とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 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  $[^{125}\text{I}]$  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>9)</sup>。

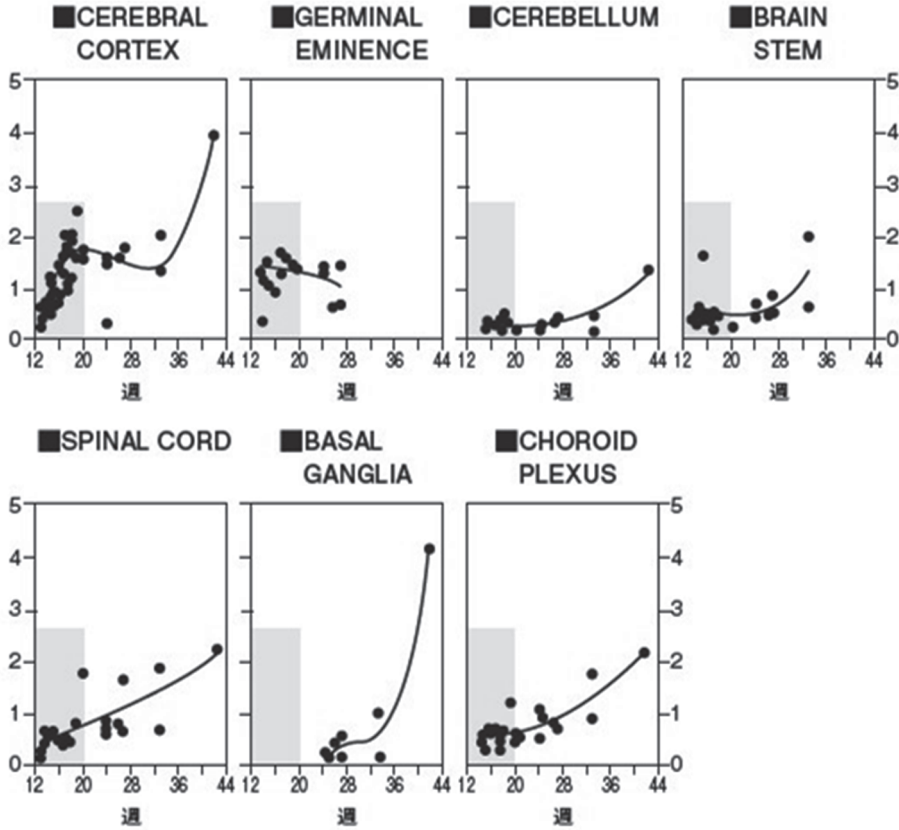
注意：本剤の承認された用法及び用量は「リオチロニンナトリウムとして、通常成人初回量は 1 日 5～25 $\mu\text{g}$  とし、1～2 週間間隔で少しずつ増量する。維持量は 1 日 25～75 $\mu\text{g}$  とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

## 5. 分布

### (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>10)</sup>。



### (2) 血液-胎盤関門通過性

分娩直前の妊婦に 5~10 $\mu\text{C}$  [ $^{131}\text{I}$ ] 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>11)</sup>。

#### ■胎児への移行性

患者	$^{131}\text{I}$ 分娩前投与時間 (分)	分娩時の $^{131}\text{I}$ 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

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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 $\mu\text{g}$  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 $\mu\text{g}$  とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。



(参考) [ヒツジ]

妊娠約 130 日のヒツジに睡眠後 <sup>125</sup>I-リオチロニン硫酸塩 1,700 $\mu$ g を急速に注入した時の母胎血、尿、胎児血のリオチロニン (T<sub>3</sub>)、リオチロニン硫酸塩 (T<sub>3</sub>S)、3,3'-diiodothyronine (T<sub>2</sub>S) 硫酸塩の濃度推移は下記のとおりであった<sup>12)</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	T <sub>3</sub>	89 $\pm$ 11	2111 $\pm$ 353	1339 $\pm$ 175	937 $\pm$ 154	725 $\pm$ 159	680 $\pm$ 124	512 $\pm$ 102
	T <sub>3</sub> S	22 $\pm$ 5.9	7280 $\pm$ 1237	4260 $\pm$ 279	2270 $\pm$ 261	1430 $\pm$ 209	1030 $\pm$ 136	705 $\pm$ 122
	T <sub>2</sub> S	16 $\pm$ 2.0	94 $\pm$ 30	85 $\pm$ 26	54 $\pm$ 18	33 $\pm$ 11	37 $\pm$ 12	31 $\pm$ 10
母体尿 ng/h	T <sub>3</sub>	65 $\pm$ 17	1450 $\pm$ 519	2367 $\pm$ 672	1649 $\pm$ 350	1568 $\pm$ 532	888 $\pm$ 334	731 $\pm$ 316
	T <sub>3</sub> S	135 $\pm$ 21	144041 $\pm$ 38498	116847 $\pm$ 42210	44037 $\pm$ 9297	24217 $\pm$ 7222	14587 $\pm$ 3343	8987 $\pm$ 3652
	T <sub>2</sub> S	226 $\pm$ 35	6539 $\pm$ 1758	7623 $\pm$ 3014	2163 $\pm$ 985	1571 $\pm$ 444	918 $\pm$ 263	1452 $\pm$ 411
胎児血 ng/dL	T <sub>3</sub>	20 $\pm$ 4.7	32 $\pm$ 7.6	32 $\pm$ 7.6	25 $\pm$ 4.7	32 $\pm$ 10	24 $\pm$ 3.0	22 $\pm$ 4.0
	T <sub>3</sub> S	62 $\pm$ 11	109 $\pm$ 26	106 $\pm$ 24	77 $\pm$ 10	78 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12
	T <sub>2</sub> S	77 $\pm$ 10	80 $\pm$ 10	80 $\pm$ 12	74 $\pm$ 6	75 $\pm$ 10	82 $\pm$ 9	81 $\pm$ 10

mean $\pm$ SE、n=6

(3) 乳汁への移行性

[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 $\pm$ 0.52nmol/L 授乳後で 0.93 $\pm$ 0.62nmol/L であり、出産 1~3 ヶ月後 12 例の乳汁中のリオチロニン濃度は 1.19 $\pm$ 0.42nmol/L であった<sup>13)</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 $\mu$ 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>14)</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 $\pm$ 4	15	138 $\pm$ 8	8	28 $\pm$ 4
投与群	10	91 $\pm$ 3	19	156 $\pm$ 3	6	38 $\pm$ 6

ng/dL、mean $\pm$ SE

(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>15)</sup>。

■リオチロニン濃度

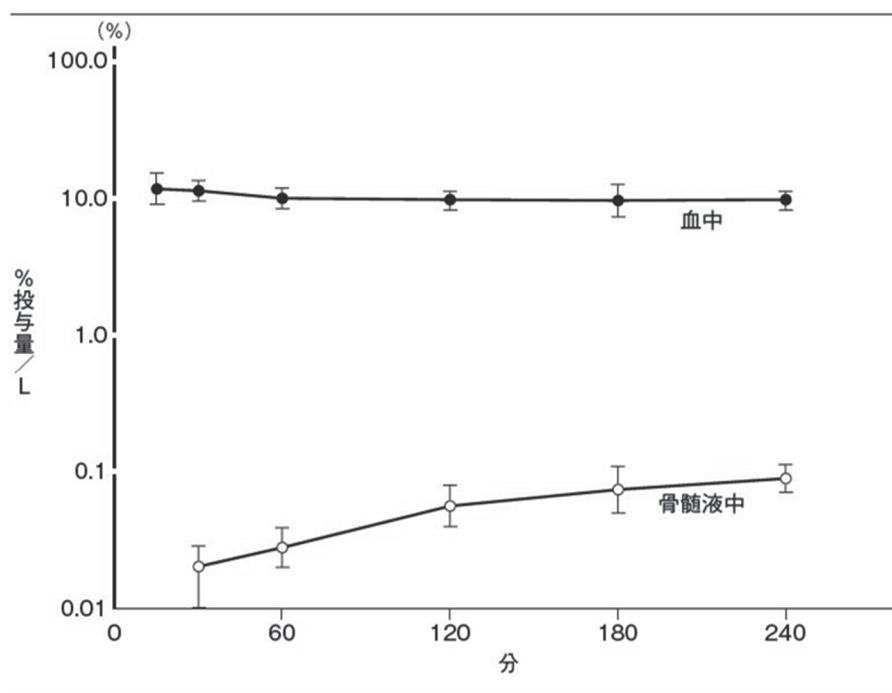
	髄液	血中	髄液/血中 ratio
総リオチロニン (ng/dL)	2.6 $\pm$ 1.5	119 $\pm$ 8.9	0.022
%遊離リオチロニン (%)	5.6 $\pm$ 0.5	0.20 $\pm$ 0.02	28
遊離リオチロニン (ng/dL)	0.16 $\pm$ 0.05	0.22 $\pm$ 0.01	0.73

mean $\pm$ SE

(参考) [イヌ]

イヌに  $^{131}\text{I}$ -リオチロ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>16)</sup>。

■ リオチロン濃度



mean±SD、n=7

(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  $^{131}\text{I}$  T<sub>3</sub> 0.5μg/kg を静脈内投与した後の  $^{131}\text{I}$  濃度 (T<sub>3</sub> μg/組織 100g) は下記のとおりであった<sup>17)</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

## (6) 血漿蛋白結合率

[外国人データ]

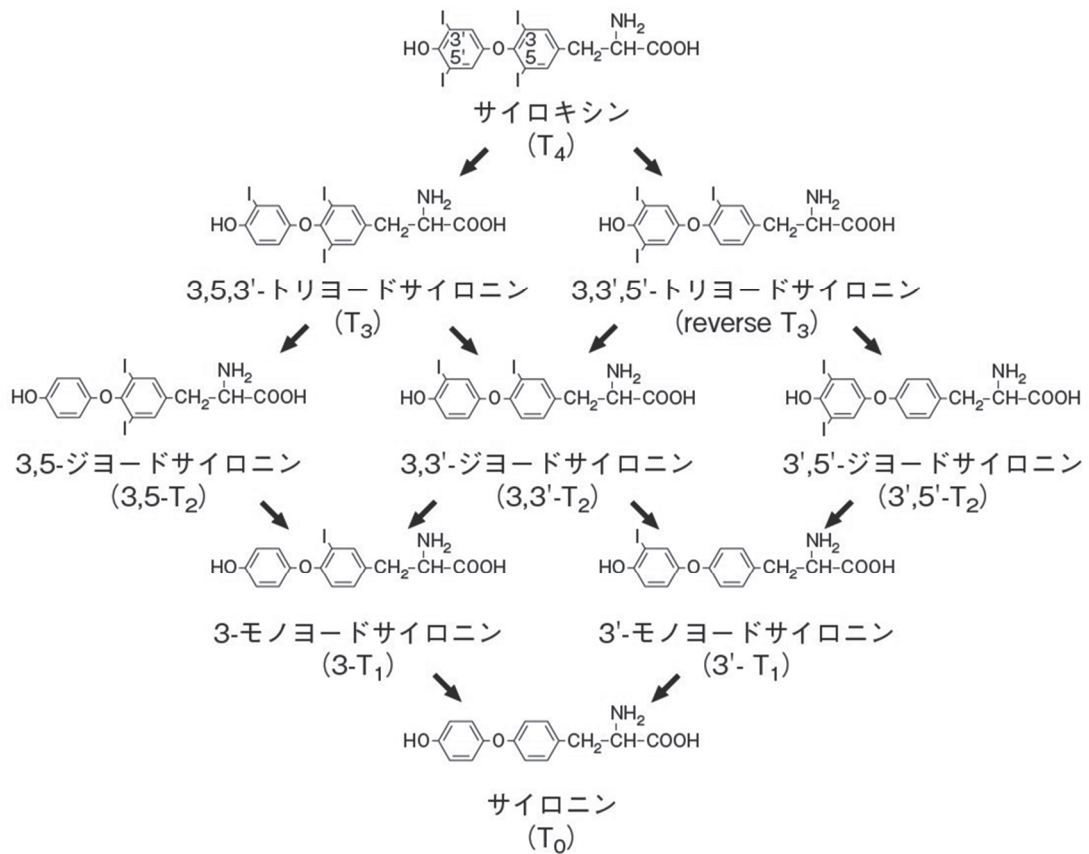
人での非蛋白結合率は 0.313%であった<sup>18)</sup>。

## 6. 代謝

### (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>19)</sup>。

#### ■ 甲状腺ホルモンの代謝（脱ヨード反応）



(参考) [ラット]

3'に  $^{13}\text{I}$  を付けたリオチロニンナトリウムをラットに  $0.6\mu\text{g}/100\text{g}$  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>20)</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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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>4)</sup>。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位

(参考) [ラット]

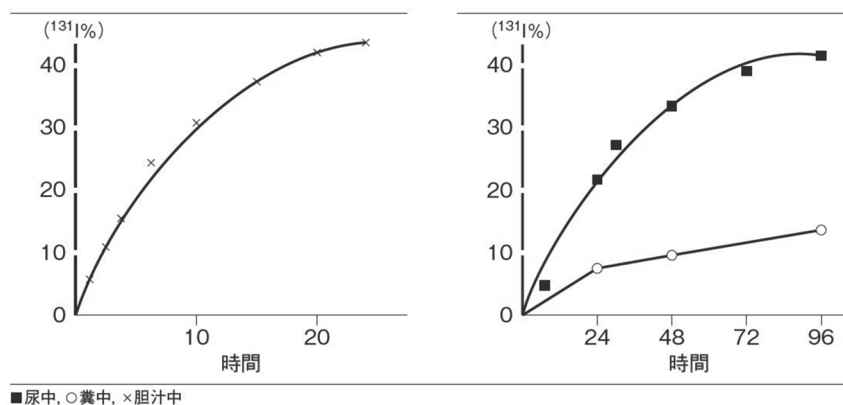
主に尿中に排泄される<sup>20)</sup>。

### (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 $\mu$ g/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>20)</sup>。

#### ■ リオチロニンの尿中、胆汁中、糞中への排泄率



## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

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>21)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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

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。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。

[11.1.2 参照]

##### 9.1.2 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全のある患者

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。

副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがある。[11.1.4 参照]

##### 9.1.3 糖尿病患者

観察を十分に行い、慎重に投与すること。血糖管理状況が変わることがある。[10.2 参照]

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強心配糖体製剤 ジゴキシン ジギトキシン等	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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 [9.1.3 参照]	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。
コレステラミン 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。
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

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック（頻度不明）

###### 11.1.2 狭心症、うっ血性心不全（いずれも頻度不明）

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。[9.1.1 参照]

###### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 等の著しい上昇、発熱、倦怠感を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

###### 11.1.4 副腎クリーゼ（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹等
肝臓	AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇
循環器 <sup>注)</sup>	心悸亢進、脈拍増加、不整脈
精神神経系 <sup>注)</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
消化器 <sup>注)</sup>	食欲不振、嘔吐、下痢
その他 <sup>注)</sup>	筋肉痛、月経障害、体重減少、脱力感、皮膚の潮紅

注) 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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 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 $\beta$ -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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (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>22)</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

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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>23)</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)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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>24)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤： 5mcg チロナミン錠 処方箋医薬品（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

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：リオチロニンナトリウム 劇薬

### 2. 有効期間

5mcg チロナミン錠：3年6ヵ月

25mcg チロナミン錠：3年6ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：レボチロキシシンナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
5mcg チロナミン錠	1961年4月25日	13600AZZ00677	1963年1月1日	1961年6月16日
25mcg チロナミン錠		13600AZZ00678		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 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

効能又は効果、用法及び用量を変更することなく有用性が認められた。

**11. 再審査期間**

該当しない（再審査対象外）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
5mcg チロナミン錠	2431003F1019	2431003F1035	105156801	612430010
25mcg チロナミン錠	2431003F2015	2431003F2031	105157501	612430012

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 清野裕, 他編: ホルモンの事典. 朝倉書店, 2004 : p.220.
- 2) 鈴木光雄: 臨床薬理学大系. 1966 ; 12 : 225-238
- 3) 長滝重信: 新内科学大系. 1973 ; 41 (内分泌疾患II) : 29-33
- 4) 三橋知明: ホルモンと臨床. 1998 ; 46 (春季増刊) : 166-179
- 5) Leggio G.M., et al. : J Endocrinol Invest. 2006 ; 29 : RC35-35 (PMID : 17259789)
- 6) Mainwaring R.D., et al. : Circulation. 2000 ; 101 : 1423-1429 (PMID : 10736287)
- 7) Dubois J.D., et al. : Pediat Res. 1977 ; 11 : 116-119 (PMID : 557192)
- 8) Inada M., et al. : J Clin Invest. 1975 ; 55 : 1337-1348 (PMID : 1133178)
- 9) Hays M.T. : J Clin Endocrinol Metab. 1970 ; 30 : 675-676 (PMID : 5444556)
- 10) Kester M.H.A., et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2004 ; 89 : 3117-3128 (PMID : 15240580)
- 11) 上牧順三: 千葉医学雑誌. 1962 ; 38 (3~4) : 157-170
- 12) Wu S.Y., et al. : Am J Physiol. 1999 ; 277 : E915-919 (PMID : 10567020)
- 13) Jansson L., et al. : Acta Pediatr Scand. 1983 ; 72 : 703-705 (PMID : 6637468)
- 14) Corona L.Q., et al. : Life Sci. 2000 ; 66 : 2013-2021 (PMID : 10823341)
- 15) Nishikawa M., et al. : J Clin Endocrinol Metab. 1981 ; 53 : 1030-1035 (PMID : 7287874)
- 16) Hagen G.A., et al : Endocrinology. 1974 ; 95 : 1398-1410 (PMID : 4426296)
- 17) Ford D.H. : J Nervous Mental Dis. 1959 ; 129 : 530-541 (PMID : 13823898)
- 18) Kaptein E.M., et al. : Am Physiol Soc. 1993 ; 264 : E90-100 (PMID : 8430792)
- 19) Engler D., et al. : Endocr Rev. 1984 ; 5 : 151-184 (PMID : 6376077)
- 20) Roche J., et al. : Soc Biol. 1958 ; 25 : 33-38 (PMID : 13597158)
- 21) Maues M.G.C., et al. : Perit Dial Int. 1995 ; 15 : 266-269 (PMID : 7578506)
- 22) Petkov O. : Acta Physiol Pharmacol Bulg. 1983 ; 9 : 42-50 (PMID : 6230880)
- 23) Kraft J.C., et al. : J Craniofac Genet Dev Biol. 1994 ; 14 : 75-86 (PMID : 8071425)
- 24) Dobrzyńska M.M., et al : Mutagenesis. 2004 ; 19 : 325-330 (PMID : 15215333)

## 2. その他の参考文献

該当しない

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では販売されていない（2023年10月時点）

### 2. 海外における臨床支援情報



## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当資料なし

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

該当しない

