

重篤副作用疾患別対応マニュアル

甲状腺機能低下症

令和21年5月

(令和4年2月改定)

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

社団法人日本甲状腺学会マニュアル作成委員会

委員長： 山田 正信

（日本甲状腺学会理事長、群馬大学大学院内分泌代謝内科学 教授）

副委員長：橋本 貢士

（獨協医科大学埼玉医療センター糖尿病内分泌・血液内科 教授）

委員： 伊藤 充（隈病院内科 部長）

田上 哲也

（国立病院機構京都医療センター内分泌・代謝内科 診療部長）

豊田 長興（関西医科大学内科学第二講座 教授）

古屋 文彦（山梨大学医学部内科学第三教室 准教授）

槇田 紀子（東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 准教授）

南谷 幹史（帝京大学ちば総合医療センター小児科 教授）

事務局： 中島 康代（群馬大学医学部附属病院内分泌糖尿病内科 講師）

（敬称略）

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部

飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐

小原 拓 東北大学病院薬剤部准教授

萱野 勇一郎 大阪府済生会中津病院薬剤部長

後藤 伸之 福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

濱 敏弘 がん研有明病院院長補佐・薬剤部長

舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長

矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター
教授

若林 進 杏林大学医学部附属病院薬剤部

（敬称略）

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

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/>

甲状腺機能低下症

英語名：Hypothyroidism

同義語：なし

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は必ず起こるものではありません。しかし気づかずに放置していると重くなって健康に影響を及ぼすことがありますので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考にし、患者さんご自身やご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師又は薬剤師に連絡してください。

血液中の^{こうじょうせん}甲状腺ホルモンの濃度が低くなり、身体の新陳代謝が^{しんちんたいしゃ}悪くなって、体を動かしたり考えたりすることが鈍くなる「甲状腺機能低下症」が、医薬品によって引き起こされる場合があります。また、甲状腺ホルモン製剤の服用中に他の医薬品を服用することでおこる場合もあります。何らかの医薬品を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「首もとの腫れ」、「元気がない」、「疲れやすい」、「まぶたの腫れ」、「寒がり」、「体重の増加」、「動作がおそい」、「いつも眠い」、「物忘れが多い」、「便秘」、「かすれ声」など

医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重が減る、手がふるえる、汗をかきやすいなど》に引き続いて、上記のような甲状腺機能低下症の症状があらわれる場合があります。

1. 甲状腺機能低下症とは？

甲状腺機能低下症は、身体の新陳代謝を活発にする甲状腺ホルモンの血液中の濃度が低下した場合におきます。原因として、甲状腺からの甲状腺ホルモンの産生と分泌（放出）が低下した場合、脳下垂体からの甲状腺刺激ホルモンの分泌（放出）が低下した場合、

甲状腺ホルモンの代謝（分解）が促進した場合、甲状腺ホルモン製剤を服用中の患者さんと一緒に服用する医薬品によりホルモン補充の必要量が増加した場合などにより、甲状腺機能低下症になることがあります。

また、特殊な場合として、破壊性甲状腺炎（炎症により甲状腺の細胞が壊れ、蓄えられていた甲状腺ホルモンが血液中に漏れ出した結果起こる一時的な甲状腺ホルモン過剰状態）のあと、回復するまでの短期間、甲状腺機能低下症になることがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

血液中の甲状腺ホルモンが減って新陳代謝が悪くなる甲状腺機能低下症では、「甲状腺腫（首もとの腫れ）」、「やる気がおこらない」、「疲れやすい」、「まぶたが腫れる」、「寒がり」、「体重の増加」、「動作がおそい」、「いつも眠い」、「物忘れが多い」、「便秘」、「かすれ声」などの症状があらわれることがあります。お子さんでは、学校の成績が悪くなったり、身長伸びの停滞などが認められることがあります。女性では、月経過多となる場合があります。

ヨウ素を多く含む薬剤（不整脈などに用いられるアミオダロン、ヨウ素を主成分とした造影剤やうがい薬など）、リチウム製剤、インターフェロン製剤、がんの治療薬であるチロシンキナーゼ阻害薬を

含む分子標的薬および、免疫チェックポイント阻害薬などで起こることがあります。また、甲状腺ホルモン薬と抗てんかん薬などを併用している患者さんでは、抗てんかん薬の種類によっては甲状腺ホルモン薬の代謝（分解）を速め、症状が現れる場合があります。

鉄剤やアルミニウム含有の制酸剤と同時に服用すると、甲状腺ホルモン薬の吸収が悪くなり、症状があらわれる恐れがあります。

上に述べたような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。医療機関を受診する場合は、服用している医薬品の種類や量、服用期間など、また、常用している健康食品、サプリメントなどについてもお知らせください。

医薬品によっては、甲状腺ホルモンの過剰な症状《脈が速い、心臓がドキドキする、体重が減る、手がふるえる、汗をかきやすいなど》に引き続いて、上に述べた甲状腺機能低下症の症状が起こる場合があります。



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/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

B. 医療関係者の皆様へ

1. はじめに

甲状腺機能低下症は、血中甲状腺ホルモン濃度の低下による身体（細胞）のエネルギー代謝低下に基づく臨床所見（臨床症状・検査所見）を伴うが、種々の医薬品により甲状腺機能低下症が惹起されることがある¹⁻⁴。これらの医薬品が甲状腺機能低下症を惹起するメカニズムには、以下の5種類がある。

A) 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの：

抗甲状腺薬の過量投与はもちろん、ヨウ素含有薬剤（アミオダロン、造影剤、含嗽薬など）、リチウム製剤などによる場合、

インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬などの投与や副腎皮質ステロイド薬の減量・離脱に際して、自己免疫的機序を介して作用する場合

B) 甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone:TSH）の分泌を抑制する薬剤

C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤

D) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモン結合蛋白（thyroxine binding globulin:TBG）を増加させる薬剤

E) 甲状腺ホルモン製剤服用中の患者で甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤などにより甲状腺ホルモン補充量を増加する必要がある場合などがある。

薬剤誘発性の甲状腺機能低下症が重篤副作用の中に入っている理由は、必ずしも重篤になり生命に危険を及ぼすからではなく、比較的頻度が高く存在し、見逃されている場合があるからである。したがって、以下に示すように副作用として比較的高頻度に甲状腺機能異常を誘発する医薬品を用いる場合には、投薬前と以降の定期的なホルモン検査や注意深い臨床症状の観察が必要である。

2. 早期発見と早期対応のポイント

臨床症状としては、甲状腺腫、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声などの症状が現れる⁵⁾。小児においては、学業成績の不振や身長伸びの鈍化など、また女性においては月経過多などが認められることがある。血液生化学検査でコレステロール値やクレアチンキナーゼ (creatin kinase:CK) 値の増加が認められる場合がある。

医薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの過剰症状 (頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など) などに引き続いて、機能低下症症状が認められる場合がある。

(1) 副作用の好発時期

薬剤によって異なる。リファンピシンなどのように比較的早期に出現する場合とスニチニブなどのように長期に服用すればするほど副作用の出現頻度が高くなるものがある。

(2) 患者側・投薬上のリスク因子

過去に甲状腺疾患の既往歴のある人、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (anti-thyroid peroxidase antibody:TPOAb) や抗サイログロブリン抗体 (anti-thyroglobulin antibody:TgAb) が陽性の人、血縁者に甲状腺疾患がある人などでは、副作用が出現しやすいと考えられている。ヨウ素含有製剤の場合には、諸外国のヨウ素摂取不足地域に比較してヨウ素摂取量の多いわが国では、甲状腺機能亢進症よりも甲状腺機能低下症が発症しやすいとされている。ヨウ素含有薬剤 (アミオダロン、造影剤、含嗽薬など)、リチウム製剤、インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬などでは、比較的高頻度に甲状腺機能異常が発生する。また、服用量が多いほど、あるいは、服用期間が長いほど、発生しやすいといわれている薬剤もある。甲状腺ホルモン補充中の人では、甲状腺ホルモンの代謝や甲状腺ホルモンと TBG との結合に影響する薬剤や、甲状腺ホルモン薬の吸収を阻害する医薬品などにより、影響を受けることがある。したがって、定期的な甲状腺機能検査が必要である。

(3) 患者もしくは家族が早期に認識し得る症状

甲状腺腫(前頸部の腫れ)、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声など、また、女性では月経過多が認められることがある。小児では、学業成績の不振や身長伸びの鈍化などが認められることがある。多くは非特異的な症状である。

(4) 医療関係者が早期に認識し得る症状

甲状腺腫、動作緩慢、体重増加、眼瞼浮腫、嚔声、皮膚は乾燥、耐寒能低下、徐脈、心電図では低電位、血液生化学所見で総コレステロールやCK値の上昇、また、女性では月経過多などが認められることがある。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

原発性甲状腺機能低下症：血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して、甲状腺ホルモン(遊離サイロキシン(FT_4)またはサイロキシン(T_4)や遊離トリヨードサイロニン(FT_3)またはトリヨードサイロニン(T_3))は正常である(潜在性甲状腺機能低下症)。さらに甲状腺機能低下症が顕在化してくると、血中甲状腺ホルモンが低下し、TSH はさらに増加する。

中枢性甲状腺機能低下症：下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品による場合には、 FT_4 (T_4)、 FT_3 (T_3) の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

甲状腺低下症を比較的良好にきたしうる薬剤(ヨウ素含有薬剤、アミオダロン、インターフェロン製剤および免疫チェックポイント阻害薬など)を投与する場合は、投与前に抗甲状腺自己抗体(TgAb や TPOAb)および、TSH、 FT_4 、 FT_3 を測定しておくことが望ましい。その後は、数か月に一度程度定期的に、あるいは疑わしい症状・所見がみられた時に測定する。

3. 副作用の概要

甲状腺機能低下症は下記の2種に大別される。

原発性甲状腺機能低下症(primary hypothyroidism)は、薬剤が直接あるいは免疫系を介して甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する場合に起きる。甲状腺に慢性甲状腺炎(橋本病)などの異常が存在する場合には、機能低下症が起こりやすい。また、甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモン(レボチロキシナトリウムなど)を補充中の患者では、甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤、甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)を増加させる薬剤、あるいは甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤などの投与により甲状腺ホルモン補充量の不足が起こり、機能低下症が起こることがある。

中枢性甲状腺機能低下症(central hypothyroidism)は、薬剤が視床下部・下垂体に作用して、TSHの分泌を抑制する場合に起こる。臨床症状としては、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声など、また、女性では月経過多などが認められる場合がある。小児では、学業成績の低下、身長伸びの停滞などが認められることがある。しかしながら、甲状腺機能低下症が軽度の場合には、検査によって初めて異常と診断されることが多い。原発性甲状腺機能低下症の場合には、血中甲状腺ホルモン(FT_4)の低下とTSHの上昇により診断されるが、中枢性甲状腺機能低下症の場合には、甲状腺ホルモン(FT_4)の低下とTSHの低下(または正常)により診断される。

(1) 自覚症状

無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、耐寒能低下、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声などが認められる。女性では月経過多、また小児では学業成績の低下、身長伸びの停滞などがみられることがある。これらの症状の多くは非特異的症状であるので、必ずしも甲状腺機能低下症に限らない。

薬品によっては、破壊性甲状腺炎を引き起こし、甲状腺ホルモンの過剰症状(頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加など)などに引き続いて、機能低下症状が認められる場合がある。

(2) 他覚所見

甲状腺腫、体重増加、徐脈、嚔声、浮腫（non-pitting edema）粘液水腫反射《腱反射弛緩相の遅延反応》、心肥大などがあるが、軽度の場合は無症状の場合もある。

(3) 臨床検査所見

原発性甲状腺機能低下症：血中 TSH 濃度の増加が最も鋭敏で信頼度の高い検査所見である。ごく軽度の甲状腺機能低下症では、TSH のみが増加して甲状腺ホルモン濃度は正常である（潜在性甲状腺機能低下症）。さらに甲状腺機能低下症が顕在化してくると、FT₄ や FT₃ の血中濃度が低下し、TSH はさらに上昇する。甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)に影響を与える薬剤を服用している場合には、総 T₄ の値は影響を受けやすい TgAb や TPOAb、必要な場合には抗 TSH 受容体抗体(TSH receptor antibody:TRAb)測定なども参考にする。

中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症：下垂体からの TSH 分泌を抑制する医薬品による場合には、FT₄ , FT₃ の低下、TSH の低下と臨床症状・所見により判断する。

その他一般検査として、甲状腺機能低下症では血清総コレステロールや CK の増加、心電図では徐脈・低電位などが認められる。胸部 X 線検査で、心拡大が認められることがある。

(4) 発生機序

血中甲状腺ホルモン濃度が低下することで甲状腺機能低下症が発症する。その機序には、甲状腺におけるホルモン合成・分泌の低下による原発性甲状腺機能低下症と脳下垂体からの TSH の分泌低下による中枢性甲状腺機能低下症がある。原発性は、投与薬剤によって直接あるいは何らかの免疫学的機序の変動がおり、その結果、甲状腺ホルモンの合成・分泌の低下が起こる。中枢性は、投与薬剤により下垂体の TSH 産生・分泌の低下がおり、二次的に甲状腺機能低下症が起こる。また、慢性甲状腺炎（橋本病）などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合や甲状腺ホルモン補充中の患者においては、甲状腺ホルモンの代謝や輸送蛋白(TBG)の変動あるいは腸管からの甲状腺ホルモン吸収を阻害する薬剤により、ホルモン合成・分泌不足により機能低下症が

起こる場合がある。

4．副作用の判別基準（判別方法）

薬剤服用中に血中甲状腺ホルモンが低下した場合、医薬品による甲状腺機能低下症の可能性がある。しかしながら、多くの重篤な疾患患者（悪性腫瘍、心不全、腎不全など）に投与された場合には、原疾患によるいわゆる Nonthyroidal illness (NTI: 非甲状腺疾患による低 T₃ 症候群) による甲状腺機能の変化か否か鑑別が困難な場合もある。従って、できれば甲状腺機能低下症を誘発することが知られている医薬品を使用する場合には、投与前に甲状腺機能 (TSH、FT₄、FT₃)、および抗甲状腺自己抗体 (TgAb や TPOAb) を検査しておくことが望ましい。原疾患、服薬歴と甲状腺機能の関係など、経過・臨床所見によって鑑別することが重要である。

5．判別が必要な疾患と判別方法

血中甲状腺ホルモン低下をきたす疾患を判別する必要がある。原疾患による NTI との判別が最も難しく、かつ治療の上でも重要である⁶⁻¹¹⁾。

（1）原発性甲状腺機能低下症

一般に、血中 TSH 増加、FT₄、FT₃ 低下があれば、原発性甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の原発性甲状腺機能低下症の鑑別は、発症と服薬歴との関係など、経過によって診断するしかない。問診で、食品（昆布、ワカメ、ヒジキなどの海藻類）やヨウ素含有含嗽薬の常用などがある場合には、中止させて再検査することも必要である。

（2）中枢性甲状腺機能低下症

血中 FT₄、FT₃ 低下、TSH 低下があれば、中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症と診断する。薬剤誘発性の中枢性甲状腺機能低下症の鑑別は、発症と服薬の関係など、経過によって診断するしかない。

(3) 無痛性甲状腺炎の甲状腺機能低下症期

無痛性甲状腺炎は慢性甲状腺炎(橋本病)や寛解中バセドウ病を基礎に発症する⁵⁾。一過性の破壊性甲状腺中毒症期(血中TSH低下、FT₄、FT₃増加)に引き続き、一過性の甲状腺機能低下症期(血中TSH増加、FT₄、FT₃低下)を経て正常化することが多い。無痛性甲状腺炎の誘因として、出産後、クッシング症候群術後などが挙げられるが、不明の症例も多い。自然発症の無痛性甲状腺炎か、薬剤の副作用による破壊性甲状腺炎かの鑑別には、服薬歴などの詳細な問診と経過観察が重要である。

(4) NTI⁶⁻¹¹⁾

入院するような疾患を持つ患者においては、いわゆるNTIの検査所見(T₃低下、T₄正常、TSH正常)が認められ、より重篤な、たとえばICUに入院するような患者においては、T₃低値のみならずT₄低値やTSH低値を伴うことも多く、中枢性(下垂体性)甲状腺機能低下症との鑑別が困難である。NTIの患者においては、reverse T₃(rT₃:現在測定不能)の値が一般には高いが、腎不全患者や後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome:AIDS)患者の一部においては高くないと報告されている。また、NTIの回復期や腎不全では20μ U/mL程度までのTSHの上昇が認められる場合があり、原発性甲状腺機能低下症との鑑別が必要となることもあり、慎重な臨床所見の観察と薬歴の検討が望まれる。

6 . 全般的な治療方針と治療法

原因薬剤を中止するかどうかは個々の症例で異なる。薬剤による治療効果と、中止による悪影響を慎重に勘案して決定する(「医薬品ごとの特徴」を参照)。インターフェロン、アミオダロン、チロシンキナーゼ阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬などによるものは、原疾患治療を優先してこれらの薬剤を中止しないことが多い。原疾患による甲状腺機能の変化(NTI)も考慮に入れて、原発性甲状腺機能低下症を示す場合には、明確な基準は無いがTSHが10~20μ U/mLを超えるようであれば、慎重にレボチロキシナトリウム(以下レボチロキシンと略)補充を考慮する。TSHは正常範囲(上限くらい)を

目標としてレボチロキシンを補充する。高齢者や心臓疾患などがある患者では、さらに少量(12.5μ g/日程度)より慎重に投与する。レボチロキシンの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、服薬間隔を空ける。中枢性甲状腺機能低下症を示す場合には、本当に甲状腺機能低下症の臨床所見があるか否か、また投与した医薬品による甲状腺機能低下症か否か、慎重に検討してレボチロキシンを補充する。原因薬剤投与を中止あるいは終了した場合には、一般的には甲状腺機能が回復することが多いが、永続性の場合もある。破壊性甲状腺炎に引き続く甲状腺機能低下症期では、一般的に経過観察を優先する。甲状腺機能の回復がなく永続的と思われる場合には、レボチロキシンを補充する。

7. 医薬品ごとの特徴

A. 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制するもの

1) 抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル（PTU）、チアマゾール（MMI））

バセドウ病（一部の機能性甲状腺腺腫）の治療に用いられる薬剤である。抗甲状腺薬投与開始後は重症度に応じて2～6週間隔で甲状腺機能を確認し、甲状腺機能が十分正常範囲に入ったなら、4～6週間隔にチェックを行い、顆粒球減少症や肝機能障害の有無をチェックする。また甲状腺機能を確認し、甲状腺機能が十分正常範囲に入ったなら4～6週間隔にチェックを行い、減量を考慮することが推奨される¹²⁾

【作用機序・頻度など】抗甲状腺薬は甲状腺ホルモンの合成を抑制するが、適切な期間を超えて過量投与されると、甲状腺機能が低下する(図1)。

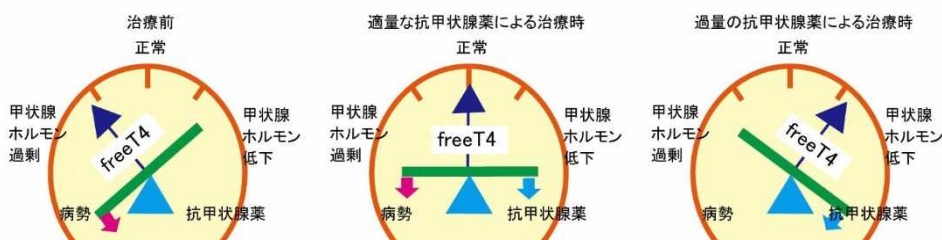


図 1

【対応】(1) 抗甲状腺薬を減量してホルモン値を正常化させる、(2) 著しい機能低下がみられる場合は、一時的にレボチロキシンを併用補充する。

*** 胎児・新生児に対する抗甲状腺薬の影響**

妊婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU、MMI はともに胎盤を通過する。MMI による奇形症候群(新生児の頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症など) が危惧されるため、妊娠を計画している人、妊娠初期(5~9 週) の甲状腺機能亢進症の治療には、PTU の使用が推奨されている⁽¹⁾。妊娠中の抗甲状腺薬の過量投与によって、児に甲状腺機能低下症や甲状腺腫が起こることが報告されている。妊娠中は母体の甲状腺機能を頻回に検査して、甲状腺機能を正常(特に妊娠後半には FT₄ 値を非妊娠時の基準の上限前後を下回らないよう) に調節する。分娩直前の超音波検査は、胎児甲状腺腫による気管の圧迫のチェックに有用である。新生児の甲状腺機能低下症は、通常一過性である。

授乳婦に対する抗甲状腺薬使用の児への影響：PTU, MMI を服用した場合には、乳汁中に移行するが、MMI の移行率のほうが高い(内服量の乳汁分泌率 MMI ; 0.47%、PTU ; 0.07%)¹³⁾。授乳婦における抗甲状腺薬は PTU が第一選択薬であるが、MMI 10mg/日以下の内服であれば、乳児の甲状腺機能に影響がみられたとする報告はない⁽¹⁾。

2) ヨウ素、ヨウ素含有食品、ヨウ素含有薬

ヨウ素は甲状腺ホルモンの原料であり、ヨウ素充足地域である我が国は(主な食品のヨウ素含量と日本人におけるヨウ素の食事摂取基準: 表 1、2) では、日常生活でヨウ素を摂取しており、ヨウ素過剰摂取でもホルモン過剰となることはほとんどない。

表1 主な食品(可食部 100gあたり)のヨウ素含有量

植物性食品		動物性食品	
食品	ヨウ素(μg/100g)	食品	ヨウ素(μg/100g)
こんぶ(刻み)	230,000	脱脂粉乳	120
干しひじき	45,000	あんこうきも	96
わかめ	10,000	まいわし	41
ところてん	240	まあじ	41
うみぶどう	80	あまだい	41
かんてん	21	ヨーグルト	17
カイワレ大根	12	普通牛乳	16
きくらげ干し	7	チーズ	14

(日本食品成分表 2020 年度版 食品成分研究調査会編
 参考資料:「医歯薬出版」のデータより引用)

表2 ヨウ素の食事摂取基準(μg/日)

性別	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
年齢等								
0～5(月)			100	250			100	250
6～11(月)			130	250			130	250
1～2(歳)	35	50		300	35	50		300
3～5(歳)	45	60		400	45	60		400
6～7(歳)	55	75		550	55	75		550
8～9(歳)	65	90		700	65	90		700
10～11(歳)	80	110		900	80	110		900
12～14(歳)	95	140		2,000	95	140		2,000
15～17(歳)	100	140		3,000	100	140		3,000
18～29(歳)	95	130		3,000	95	130		3,000
30～49(歳)	95	130		3,000	95	130		3,000
50～64(歳)	95	130		3,000	95	130		3,000
65～74(歳)	95	130		3,000	95	130		3,000
75以上(歳)	95	130		3,000	95	130		3,000

妊婦 (付加量)	/	+75	+110		1
授乳婦 (付加量)		+100	+140		1
¹ 妊婦及び授乳婦の耐容上限量は、2,000 µg/日とした。					
推奨量：ある性・年齢階級に属する人々のほとんど(97～98%)が1日の必要量を充たすと推定される1日の摂取量。					
目安量：ある性・年齢階級に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。(特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量)。					
耐容上限量：ある性・年齢階級に属するほとんど全ての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養摂取量の最大限の量。					
日本人の食事摂取基準(2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書より引用					

【発生機序・頻度など】ヨウ素を急速かつ過剰に摂取すると甲状腺ホルモン分泌の抑制(Wolff-Chaikoff効果)が起こる。正常者では一過性かつ軽度のホルモン濃度低下のみ(2～3週間で正常化(escape)する)で臨床的に問題にはならないが、基礎に慢性甲状腺炎(橋本病)・放射性ヨウ素治療経験などを持つ者では、甲状腺機能低下症になることがある¹⁴⁾。この現象を利用してバセドウ病の治療に無機ヨウ素が使用される場合もあるが、一般には、ヨウ素含有薬は甲状腺疾患とは関係しない疾患領域で使用されているので注意が必要である。特にヨウ素含有造影剤やヨウ素含有うがい薬(イソジンガーグル[®]など。1mL中ヨウ素7mg含有)は頻度も高く要注意である¹⁵⁾。X線撮影で用いられる陽性造影剤は320-370g/mlのヨウ素を含有し、子宮卵管造影における検討では、血中および尿中のヨウ素値が造影剤投与後4-8週をピークとして上昇しその後6か月間遷延することが報告されている¹⁶⁾。またOTC医薬品(市販薬)(のどぬーるスプレー[®]1mL中ヨウ素5mg含有など)や、健康食品であるヨウ素添加卵や海藻類(特に昆布、根昆布、とろろ昆布など)に含まれているヨウ素でもしばしば甲状腺機能異常が見られる。

【治療】ヨウ素摂取量を確認し、ヨウ素過剰摂取をやめる。

周産期における母体や児の過剰ヨウ素曝露の児甲状腺機能への影響：周産期における母体や児の過剰なヨウ素曝露が新生児期の一過性の甲状腺機能低下症の原因となることが報告されている¹⁷⁾。先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングにおける疑陽性の主な原因となることから、周産期に母体、新生児ともにヨウ素含有消毒剤を極力使用しないように勧められる。乳児期の甲状腺機能低下症は児の精神発達に非可逆的影響を及ぼす可能性があり、この時期のヨウ素過剰摂取を防止することが必要である。母体への継続的なヨウ素過剰摂取(バセドウ病の無機ヨウ素治療を含む)があった場合は、たとえ新生児マススクリーニングの初回採血の結果が「異常なし」であっても、改めて児の甲状腺機能の検査を行い、必要であれば甲状腺ホルモン補充療法を行う¹⁴⁾。

シンチグラフィおよび放射性ヨウ素内用療法：MIBG(メタヨードベンジルグアニジン)はノルアドレナリンと構造が類似しているため、交感神経末端で取り込まれる性質があり、¹²³I-MIBGは、褐色細胞腫、傍神経節腫瘍、神経芽腫といった副腎髄質や交感神経由来の腫瘍の診断に用いられる。さらに、¹³¹I-MIBGの全身投与が、手術困難例や多発転移がある悪性褐色細胞腫に対して放射線内照射療法で行われることがある(保険適応外)。¹³¹I-MIBGは甲状腺にも集積し、投与数か月後に甲状腺機能低下症をきたす可能性がある。予防的にヨウ化カリウムを¹²³I-MIBG投与前に内服することで、甲状腺への取り込みを抑制し、機能低下を防ぐことができる¹⁸⁾。

バセドウ病に対する放射性ヨウ素内用療法では、治療後に甲状腺機能が低下する可能性がある。¹³¹I投与後6か月間は甲状腺機能の変動に注意しつつ1か月ごとに機能検査を行い、その後も晩発性の機能低下の可能性に注意する必要がある。甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法では、甲状腺全摘後ですでに甲状腺機能低下の状態であることが多い。¹³¹I投与後は速やかに甲状腺ホルモン補充療法を再開する。

3) アミオダロン

内服で頻拍性不整脈の治療と予防に用いられる薬剤であるが、副作用の問題などから難治性・致死性不整脈に限って使用されることが多い。

【頻度・診断】

アミオダロンによる甲状腺機能異常には、アミオダロン誘発性甲状腺中毒症(amiodarone-induced thyrotoxicosis:AIT)とアミオダロン誘発性甲状腺機能低下症(amiodarone-induced hypothyroidism:AIH)がある。このうちAITには、自律性に甲状腺合成・分泌が亢進するAIT 1型と、傷害された甲状腺濾胞からの甲状腺ホルモンの漏出によるAIT 2型があるが、わが国のようにヨウ素充足地域では、AITのほとんどは2型である^{19,20)}。

アミオダロン服用患者では、TSH及びFT₄が上昇する。すなわちTSH不適切分泌症候群(Syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone(TSH))に類似した病態を呈するため、臨床的に甲状腺機能が正常と判断される基準値がアミオダロン投与前と異なる²¹⁻²³⁾。したがってアミオダロン服用患者の甲状腺機能は、非服用者と同一のTSHおよびFT₄の基準値では判定できない。

わが国における検討によるアミオダロン投与前および、投与開始後3ヶ月以上でのTSHおよびFT₄の基準範囲を表3に示す。

表3. アミオダロン服用患者におけるTSHおよびFT₄の基準範囲

	FT ₄ (ng/dL)	TSH (μ U/mL)
投与前	0.81 以上 1.58 未満	0.4 以上 4.2 未満
投与後	1.0 以上 2.4 未満	1.0 以上 20 未満

(文献21から引用)

この基準に基づくと、TSH値が20μ U/ml以上で甲状腺機能低下症と診断され、わが国ではAIHの頻度は約10%となる。また我が国におけるAIHの発症頻度に男女差を認めなかった^{23,24)}。確実なAIHにてTPO抗体、Tg抗体が全例陰性であった報告もある²¹⁾。

【発生機序】

アミオダロン1錠(100mg)には、約37mgの大量のヨウ素を含む。アミオダロンの甲状腺機能への影響にはa.ヨウ素過剰、b.甲状腺ホルモンとの構造類似、c.細胞毒性の3つの要素が考えられる。

a. ヨウ素過剰：アミオダロンの通常の投与量は、導入期は1日400mg、維

持量は1日200mgである。本剤は大部分が肝臓で代謝を受ける。主たる代謝経路はCYP3A4によるN-脱アルキル化であり、活性代謝産物であるモノ-N-デスエチルアミオダロン(DEA)に代謝される。一部は脱ヨウ素化され、ヨウ素放出率は1日約10%である¹⁹⁾。したがって維持量200mg内服中は、1日約7.4mgのヨウ素を長期間継続して摂取していることになる。これは、ヨウ素の日本人耐容上限量3.0mgと比較して非常に多い量である。しかし、必ずしも機能低下症とはならない。

- b. 甲状腺ホルモンとの構造類似：アミオダロンは、その分子構造が甲状腺ホルモンであるサイロキシシン(T_4)やトリヨードサイロニン(T_3)に類似している。アミオダロンが甲状腺ホルモンと似た構造を有していることから、1型および2型脱ヨウ素酵素活性を抑制する²⁵⁾。さらに、アミオダロンは、 T_4 の細胞内への転送、 T_3 受容体への結合および T_3 受容体を介した遺伝子発現などを抑制する。1型脱ヨウ素酵素活性を抑制する結果、甲状腺機能が正常であっても、血中 T_3 および FT_3 低値となる。TSHは、TSH産生細胞内で2型脱ヨウ素酵素により産生された T_3 により抑制される。アミオダロンは、下垂体TSH産生細胞での2型脱ヨウ素酵素活性を抑制する結果、血中 T_4 および FT_4 高値、TSH高値を呈する。
- c. 細胞毒性：アミオダロンと主な代謝産物であるDEAには甲状腺細胞障害作用がある。このため破壊性甲状腺機能低下症を生じることがあり、破壊性甲状腺中毒症を生じることがある。

アミオダロンがAIHを惹起する機序としては、ヨウ素過剰による有機化抑制による甲状腺ホルモン合成・分泌低下(Wolff-Chaikoff効果)からのescape不全や、 T_3 作用の抑制およびアミオダロンによる甲状腺に対する細胞毒性などが原因と考えられている^{22,26,27)}。

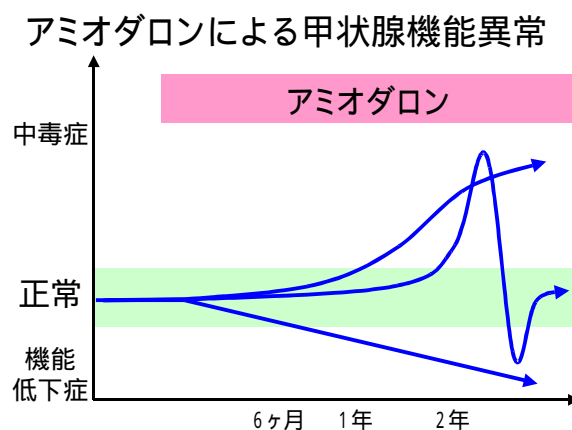
甲状腺機能低下症(図2の、)として問題になるのは、のパターンが主だが、も破壊性変化による中毒症状後に一時機能低下になる。

【治療】

アミオダロン服用中のTSHの基準範囲を考慮しTSH値が 20μ IU/ml以上である場合に、AIHと診断する。AIHではアミオダロンを中止する必要はない。

甲状腺機能低下症状を認めた場合は、レボチロキシンの投与を行う。1型脱ヨウ素酵素活性が抑制されており、 T_4 から T_3 への転換が抑制されているため、比較的多量の投与が必要になることがある。服用中 TSH の基準値を指標として治療をおこなう。

図 2



バセドウ病タイプの甲状腺中毒症
破壊性甲状腺炎タイプの甲状腺中毒症に引き続き一過性の
甲状腺機能低下症期を経て正常化
甲状腺機能低下症

4) 炭酸リチウム

炭酸リチウムは躁病・双極性障害の治療に用いられる薬剤だが甲状腺機能への影響もよく知られている。

【発生機序・頻度など】炭酸リチウムは甲状腺に取り込まれ、甲状腺ホルモンの合成と分泌を減少させる。また1型脱ヨウ素酵素(5' DI)の活性を低下させ末梢での T_4 T_3 変換効率を減弱させる。双極性障害で炭酸リチウムを用いられている患者の約10%に甲状腺機能低下症が見られる^{28,29)}。発症は50歳以上の女性に多く³⁰⁾、抗甲状腺自己抗体(TgAbやTPOAb)を持っているものに多い。投与開始数カ月でも、15年後でも認められうる³¹⁾。一方で、バセドウ病に対する保険適応はないが、この甲状腺機能低下作用を用いて抗甲状腺薬で肝機能障害や白血球減少などの副作用が生じた際に、抗甲状腺薬の代替薬として用いられることがある。また炭酸リチウムはヨウ素の甲状腺への取り込みを減少させず、むしろ甲状腺内のヨウ素保持を延長するため、放射性ヨウ

素内用療法の補助薬として用いられることもある。また炭酸リチウムによる甲状腺中毒症も稀に起こりうる(頻度0.1~1.7%)。発症機序に関して不明である³¹⁾。

【治療】炭酸リチウムによる甲状腺機能低下症が生じた際には、25~75 μ g/日のレボチロキシンを併用すれば、炭酸リチウムの投与を継続できる事が多い³¹⁾。

5) インターフェロン(interferon: IFN)製剤

臨床上使用されている IFN 製剤には、 α 、 β 、 γ の3種類があり、さらに多くのサブタイプが存在する。内因性の IFN は生体内で種々の細胞と相互に作用し、ネットワークを形成しているサイトカインである。IFN の作用としては、抗ウイルス作用をはじめ MHC class II や NK 細胞 (natural killer cell) の活性化など様々な作用がある。人体において IFN はウイルス感染後速やかに分泌され、約 12 時間でピークとなり約 2 週間で消失する。

B 型肝炎 (HBV) や C 型肝炎 (HCV) などの治療にはある特定の IFN 製剤が長期間大量投与される。IFN 製剤投与の影響とは、元来生理的物質である一つのサブタイプの IFN を、長期間大量投与した場合に人体にどのような変化が起こるのかという問題である。このうち、IFN- α は HCV や一部の悪性腫瘍 (我が国での適応は腎癌、多発性骨髄腫、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病、悪性黒色腫) に用いられてきた。直接的な抗腫瘍作用のほか、腫瘍細胞における MHC-1 や腫瘍抗原、細胞接着因子などの発現誘導による免疫反応を介した間接的な破壊効果を発揮する。IFN- α による甲状腺機能障害の詳細は不明であるが、細胞表面における MHC-1 抗原の発現により細胞傷害性 T 細胞を活性化し、細胞破壊を引き起こすと考えられている。甲状腺内に既にリンパ球浸潤があれば、細胞傷害の確率は高まる。したがって、抗甲状腺自己抗体を有する患者ではより高率に甲状腺機能障害が生じるということになる。HCV 感染者に対する IFN- α 治療に伴う臨床的に問題となるような甲状腺機能障害の頻度は 15~20%で、抗甲状腺自己抗体保有者ではそれが約 40%に達する。機能障害の内訳では、自己免疫性甲状腺機能低下症の頻度が最も高く、約 20%にみられる。次いで、破壊性甲状腺炎が 2~3%であり、バセドウ病の発症は稀である。ただ

し、HCV 感染自体も甲状腺機能障害を引き起こすので、たとえば腫瘍に対する IFN- α 治療における甲状腺機能障害の頻度は、HCV 感染に対するそれよりも低い(2.4 ~31%)。いずれにせよ、IFN- α 治療前には TSH と抗甲状腺自己抗体をスクリーニングしておくことが推奨される。フォローアップでは、抗甲状腺自己抗体陽性者では2か月ごとに、陰性者では半年ごとに TSH を測定する³²⁾。HCV 治療薬であるリバビリンは IFN 製剤に併用して使用される。併用療法は IFN 単独療法にくらべて甲状腺機能異常が高頻度に起こるとの報告がある³³⁾。リバビリン単独で使用されることはないので、リバビリン単独の甲状腺への影響は不明である。

【IFN 製剤の抗甲状腺自己抗体への影響】

欧米の症例を中心に慢性ウイルス性肝炎を対象として行われた 10 の前向きコホート研究³⁴⁻⁴³⁾でメタ解析を行ったところ、IFN- α 製剤投与により TgAb や TPOAb が 10.3% (1220 例中 126 例)の患者で陽性化した。また、治療前から陽性の患者ではその値が上昇した。

【甲状腺機能低下症の発症機序】IFN は、*in vitro*において TSH で刺激された甲状腺内のヨウ素の取り込みとサイロキシンの分泌を抑制し⁴⁴⁾、また、*in vivo*ではヨウ素の有機化を抑制する³⁶⁾。これ以外に Th1、Th2 細胞の比を変化させるといふ報告があるが⁴⁵⁾、免疫に対する詳しい発症機序は不明である。

【発症頻度、時期、及び予後】

甲状腺機能低下症は 52 例(4.3%)、潜在性甲状腺機能低下症は 19 例(1.6%)に認められ、その発症時期は、IFN 治療開始後 12 ~48 週間後であった。予後としては、IFN 治療終了後 27 例(38%)で回復しなかった。

【甲状腺機能低下症の予知と IFN 治療中の経過観察】

甲状腺機能低下症では、軽症の場合はほとんど無症状であり、また、中等度以上の機能低下症でも患者が気づくか否かは個人差が大きい。TgAb や TPOAb が陽性の患者では IFN 製剤の作用を受けやすい。また、TgAb や TPOAb が陰性の患者でも IFN 治療後陽性化することがあるので、IFN 治療前に全例、甲状腺

機能検査と TgAb や TPOAb を測定することが望ましい。IFN 治療開始後は、抗甲状腺自己抗体陽性者では 2 か月ごとに、陰性者では半年ごとに TSH を測定する。

【治療】

IFN 治療を中止する必要はない。甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシン投与で対処するが、将来中止可能の場合が多いことを念頭に置く。

6) その他のサイトカイン

インターロイキン(IL)-2は免疫応答に関与するサイトカインで、NK細胞や抗原特異的T細胞、自己反応性リンパ球を活性化して腫瘍細胞を破壊する。一方で、IL-1、TNF- α 、IFN- γ といった他の炎症性サイトカインの強力な刺激因子でもある。IL-2製剤誘発性甲状腺機能障害の患者では、TNF α やIFN- γ の血中濃度が増加しており、これらサイトカインが甲状腺細胞にHLA-IIや関連自己抗原を提示して、自己免疫性甲状腺炎を引き起こすと考えられている。抗甲状腺自己抗体レベルの上昇や甲状腺へのリンパ球浸潤が認められ、IFN- γ 製剤同様、使用前に抗甲状腺自己抗体価の高いものは甲状腺機能低下症になるリスクも高い。

IL-2製剤単独治療により、35%に甲状腺機能低下症が起こったが、治療が必要なものは9%であった。甲状腺機能低下症は治療期間と関係したが、治療効果とは相関しなかった。一方、甲状腺中毒症の出現頻度は7%であった。全体として、甲状腺機能異常の発現頻度はIL-2製剤の高用量と低用量で差はなかった⁴⁶⁾。その他、他剤との併用も含めると、甲状腺機能異常や抗甲状腺自己抗体の出現頻度は10~60%である⁴⁷⁻⁵⁴⁾。破壊性甲状腺中毒症や^{51,55-57)}、抗甲状腺自己抗体と関連した甲状腺機能低下症がIL-2製剤の投与開始4~17週後に見られ^{47,48)}、IL-2製剤の中止によって回復する^{48,55)}。使用前と、使用中には2~3か月ごとのTSH測定が推奨される。

なお、我が国ではIL-2製剤は、現時点においてテセロイキン(商品名:イムネース注³⁵⁾)が製造販売されており、血管肉腫と腎癌等に適応がある。イムネース注における甲状腺機能低下症の副作用は、現時点では報告されていない。

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）製剤

GM-CSF 製剤投与によっても自己免疫性甲状腺機能低下症が発症した報告がある^{58,59)}。

7) エチオナミド、パラアミノサリチル酸（PAS）

ともにヨウ素の有機化や取り込みを阻害することによって甲状腺機能低下症を生じうる^{60,61)}。

8) サリドマイド

妊婦服用時の短肢症や難聴、内臓欠損などの催奇形性(サリドマイド胎芽症)から社会的に大きな問題となり、発売中止となった過去を持つ鎮静・催眠薬である(つわりの軽減にも使用された)。その後、サリドマイドや、その誘導体であるレナリドミドやポマリドミドが、一部の悪性腫瘍や感染症に有効であることが判明し、最近再び承認(適応は多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、成人T細胞白血病、らい性結節性紅斑など)され、慎重に使用が再開されている。抗腫瘍作用は血管新生抑制作用、増殖抑制作用、免疫調整作用などによる。サリドマイド^{62,63)}やその誘導体であるレナリドミドには高頻度に甲状腺機能異常の発症が報告されている。

【発生機序・頻度など】副作用として、好中球減少、便秘、発疹、末梢神経障害に加え、甲状腺機能異常が(多くは甲状腺機能低下症であるが、破壊性甲状腺中毒症も)報告されている。発生機序として、低下症ではヨウ素の取り込み阻害や甲状腺ホルモンの分泌抑制、サリドマイドの血管新生抑制作用による虚血による破壊性甲状腺炎の可能性が考えられている。また、患者では抗甲状腺自己抗体の出現やTNF- α の上昇が確認されており、サイトカインを介したT細胞への作用が甲状腺に対する自己免疫応答を惹起する可能性も指摘されているが、詳しい機序は不明である。多発性骨髄腫に対するサリドマイドによる甲状腺機能低下症の発症頻度は半年以内で7%、潜在性のそれは20%にのぼる⁶⁴⁾。レナリドミドによる甲状腺機能低下症の添付文書上の頻度は0.9%であるが、多発性骨髄腫に対する使用によって3.5%に甲状腺機能低下症が、2.4%

に甲状腺中毒症がみられたという報告がある⁶⁵⁾。また、別の報告では、レナリドミドによる甲状腺機能低下症の頻度は5~26%であった⁶⁶⁻⁶⁸⁾。一方、ポマリドミドでも甲状腺機能低下症の症例報告がなされている。

【治療】本剤投与の必要性和本症の発症を天秤にかけた場合、本剤を継続したままレボチロキシンを併用することが妥当と思われる。また、使用前と、使用中には2~3か月ごとのTSH測定が推奨される。

9) チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosin kinase inhibitor:TKI)

腫瘍の血管新生にかかわる血管内皮増殖因子(VEGF)や血小板由来成長因子(PDGF)は、各々の受容体(VEGFR, PDGFR)への結合を介しチロシンキナーゼを活性化する。このチロシンキナーゼを標的にした分子標的薬がチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であり、甲状腺機能低下症を生じることが報告されている。発生機序や頻度は、TKIの種類によって多様である。

【発生機序・頻度など】

新規発症

TKIによりVEGFRを介するシグナルが阻害されるため、甲状腺の血流が減少し、虚血に陥ることで甲状腺ホルモン合成・分泌が低下すると考えられている。TKI投与後に甲状腺の体積の縮小および血流の減少が観察されている⁶⁹⁾。スニチニブやソラフェニブ、アキシチニブなどで認められる。頻度は欧米に比べて日本では高く、半数以上に上る⁷⁰⁻⁷²⁾。

甲状腺ホルモンの代謝への作用

甲状腺機能低下症で治療中の患者においてレボチロキシンの増量が必要になることがある。その機序は3型脱ヨウ素酵素の発現増加と考えられている⁷³⁾。イマチニブやソラフェニブなどで認められる。

【治療】

- ・TKI投与前に少なくとも血清TSH、FT₄の測定が必要である。
- ・甲状腺機能低下症となった場合の甲状腺ホルモン補充療法は、通常の甲状腺機能低下症に準ずる。ただし、一部の症例で、FT₄が基準範囲に入ってもTSH

が高いままの状態であることがあり、注意を要する。

- ・TKI 投与中の患者で、倦怠感や食思不振など症状が出現した場合、TKI の副作用、甲状腺機能異常、原疾患の悪化の可能性があり、鑑別のためにも、甲状腺機能評価が必要である。

- ・甲状腺機能低下症は十分コントロール可能なため、TKI の減量や休薬をする必要はない。

10) 免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor:ICI)

【機序】

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、免疫系にブレーキをかけている分子群(PD-1, CTLA-4, PD-L1)の作用を阻害することで、免疫系を賦活化し、抗腫瘍効果を発揮する。一方、正常の組織に対する過剰な免疫応答を引き起こし、全身の臓器障害を引き起こす免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAE)(甲状腺中毒症の項参照)。その中でも甲状腺と下垂体は高頻度に irAE をおこすが⁷⁴⁾、その詳細なメカニズムは未だ不明である。1つの可能性として、正常の下垂体に CTLA-4 が発現しており、抗 CTLA-4 抗体は古典的補体活性化により下垂体炎をおこすことが示唆されている⁷⁵⁾。

【発症時期と頻度、甲状腺機能の予後】

irAE による甲状腺機能低下症には、原発性と中枢性がある。

原発性甲状腺機能低下症

原発性甲状腺機能低下症は、破壊性甲状腺炎による甲状腺中毒症からの移行により発症することもあるが、甲状腺中毒症を経ないで発症することもある。甲状腺機能低下症の頻度は報告によってかなり幅があるが、2018年に報告されたランダム化比較試験のメタ解析では、抗 CTLA-4 抗体で 3.8%、抗 PD-1 抗体で 7.0%、両者の併用で 13.2%となっている⁷⁶⁾。(Common terminology criteria for adverse events(CTCAE)に基づく甲状腺機能低下症は、顕在性のもの、すなわち TSH の上昇に加えて FT₄、FT₃ が基準範囲下限を下回るものか、TSH の上昇のみでも症状があり治療を要するものを差す)。ICI による甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症は、同一の機序で発生する病態

という意味で、近年では「甲状腺 irAE」と一括りで報告されるようになってきた。その頻度は、101 の臨床治験（2017 年 8 月までの第 1～第 3 相）のメタ解析によると、抗 PD-1 抗体や PD-L1 抗体の方が抗 CTLA-4 抗体よりも高く、同じカテゴリー内の薬でも薬剤間に差がある(表 4)⁷⁷⁾。甲状腺機能低下症の発症時期は、中毒症の好発時期より少し遅れる。

顕在性の甲状腺 irAE（TSH に加えて FT₄ あるいは FT₃ も基準範囲から逸脱）のリスク因子として、女性に多い慢性甲状腺炎（橋本病）でみられる抗甲状腺自己抗体（TgAb や TPOAb）の存在が示唆されている一方で、顕在性の甲状腺 irAE の頻度に有意な性差はない⁷⁸⁻⁸⁰⁾。慢性炎症を示唆する甲状腺超音波所見や、FDG-PET の甲状腺へのびまん性集積の存在が、顕在性の甲状腺 irAE 発症と関連することが報告されており⁸⁰⁻⁸¹⁾、程度の強い慢性甲状腺炎（橋本病）が背景にあると甲状腺 irAE が顕在化しやすいという可能性が考えられる。甲状腺 irAE のリスク因子に関しては今後のデータ蓄積が待たれる。

甲状腺機能の予後として、背景に程度の強い慢性甲状腺炎（橋本病）があること、甲状腺 irAE 発症時の TPOAb が陽性であることなどが、甲状腺機能低下症の顕在化、重症化（永続的に甲状腺ホルモン補充が必要）のリスクになる可能性が示唆されている^{81,82)}。

表 4. 第 1～第 3 相の臨床治験のメタ解析による甲状腺 irAE の頻度

	薬剤	対象患者数	甲状腺 irAE (%)
抗 CTLA-4 抗体	イピリムマブ	3863	4.7
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	2566	8.8
	ペムプロリズマブ	4445	15.6
抗 PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	1439	22.2
	デュルバルマブ	740	13.5
抗 PD-1 抗体 +抗 CTLA-4 抗体	イピリムマブ + ニボルマブ	1436	16.0

文献 77 から作成

中枢性甲状腺機能低下症

中枢性甲状腺機能低下症は、下垂体 irAE としての下垂体炎に伴って発症

し、通常は中枢性副腎皮質機能低下症を合併する。下垂体 irAE の頻度は、甲状腺 irAE とは逆に抗 CTLA-4 抗体で高く、CTLA-4 が正常下垂体にも発現していることと関連している可能性が考えられている。イピリムマブによる下垂体炎の頻度は、後ろ向きコホート研究で 9~17% と報告されているが⁸³⁻⁸⁶⁾、我が国からの前向きコホート研究では、イピリムマブで 24%、ニボルマブあるいはペムブロリズマブで 6% というデータもでて⁸⁷⁾いる。研究の精密度の違いに加えて、人種差の存在も示唆される。発症時期は、ICI 開始数 2~3 か月が多いが⁸⁸⁾、1 年以上して発症したという報告もある。

甲状腺機能予後として、下垂体炎に伴う甲状腺機能低下症は、経過中回復することが多いとされている（副腎皮質機能は回復しない）⁸⁵⁾。

【治療】

下垂体炎に対する高用量のプレドニゾロン治療は、低用量の治療よりも全生存期間を短縮させる可能性が示唆されており⁸⁹⁾、通常は不足したホルモンの補充のみを行う。具体的には、原発性でも中枢性でも甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシン補充を行うが、中枢性甲状腺機能低下症には、通常中枢性副腎皮質機能低下症が合併しており、ヒドロコルチゾン補充を先行させる（少なくともレボチロキシンを先行させない）ことが重要である。なお、がんの治療に伴う甲状腺機能低下症の特徴として、悪液質に伴う腸管浮腫によるレボチロキシンの吸収低下や、がんの腸管浸潤等に伴うレボチロキシンの内服不能という状況が発生しうるが、その場合にレボチロキシンの静注製剤が使用可能である。原疾患に対する ICI 治療の継続の可否については、甲状腺 irAE も下垂体 irAE も、合併した方が全生存期間は長いというデータがでており、基本的に ICI を中止する必要はない。

B. TSH の合成・分泌を抑制する薬剤

副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロンで 30mg / 日以上、デキサメサゾンで 0.5mg / 日以上）⁹⁰⁾、高用量のドブタミン、ドパミン（1 μ g / kg / 分以上）、オクトレオチド（100 μ g / 日以上）は、TSH の分泌を抑制する^{91,92)}。しかし一般的には、TSH の範囲は 0.08~0.4 μ IU / mL 程度となり、中枢性甲状腺機能低下症（典型例では TSH 0.01 μ IU / mL 以下）までには陥らない⁹³⁾。

1) ドパミン塩酸塩

ドパミンは約 50% のヒトにおいて TSH の分泌を抑制する⁹⁴⁻⁹⁷⁾。下垂体においてドパミンとプロモクリプチンなどのアゴニストはドパミン D2 受容体を介して、TSH の分泌を抑制する⁹⁸⁾。

ドパミンは視床下部では D2 受容体を介して TRH の分泌を促進するが、ドパミン投与によって血中 TSH は低下するので、この視床下部での TRH 分泌促進作用は、下垂体における TSH 分泌抑制を代償できない。一方で例えばプロラクチノーマに対する長期的なプロモクリプチン投与は中枢性甲状腺機能低下症を惹起しない。

ICU に入院中の重篤な患者においてドパミンあるいは副腎皮質ステロイド薬が投与されていた場合に TSH が抑制された中枢性甲状腺機能低下症がみられ、遷延した場合は予後不良であったという報告がある⁹⁴⁾。

先天性原発性甲状腺機能低下症患児にドパミンが使用され TSH 抑制が起きたために、新生児スクリーニングで偽陰性となった例が報告されている⁹⁹⁾。

NTI を呈する重篤な状態の患者に対するドパミンの持続静注は、さらなる視床下部 下垂体-甲状腺系の抑制を助長し、医原性の中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす事がある^{100,101)}。

逆に、ドパミン受容体拮抗剤であるメトクロプラミドあるいはドンペリドンの投与は原発性甲状腺機能低下症の TSH を増加させる¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾。

甲状腺ホルモンが正常に存在すれば TSH 上昇が抑制されるが、甲状腺機能低下症ではこの抑制が効かないために増加反応を認める。

2) ドブタミン塩酸塩

ドブタミンの急性投与により TSH の分泌が抑制された報告がある¹⁰⁵⁾。

3) 副腎皮質ステロイド薬

大量の副腎皮質ステロイド薬は視床下部における TRH 遺伝子発現を抑制することで TSH の分泌を抑制する¹⁰⁶⁾。しかし長期にわたって大量の副腎皮質ステロイド薬が投与されても甲状腺機能低下症にはならない。例えば慢性的に血中コルチゾールが過剰となるクッシング症候群では、レボチロキシンの補

充を必要とするような中枢性甲状腺機能低下症を呈さない。その理由として T_4 、 T_3 の低下による TSH 上昇が副腎皮質ステロイドによる TSH 分泌抑制よりも強力であるためと考えられている⁹¹⁾。

4) ソマトスタチン誘導体

オクトレオチド酢酸塩などのソマトスタチン誘導体は下垂体腫瘍（先端巨大症や TSH 産生腫瘍など）の内科的治療に用いられるが、下垂体からの TSH 分泌および TRH に対する反応を血中甲状腺ホルモン値に影響を与えることなく抑制する^{107,108)}。

ソマトスタチン誘導体による治療を受ける先端巨大症の患者では、約 2% に中枢性甲状腺機能低下症が起こるといった報告がある¹⁰⁹⁾。

しかしながらソマトスタチン誘導体による TSH 分泌抑制は一時的なものであり、一般的には中枢性甲状腺機能低下症を引き起こさないとされている¹¹⁰⁾。

5) ベキサロテン

ベキサロテンはレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor:RXR) の選択的リガンドであり、皮膚 T 細胞リンパ腫の治療に用いられるが、TSH 産生を抑制して中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす。その頻度は服用中の患者のおよそ 90% に起こる¹¹¹⁾。ベキサロテン開始後、数日から 1 週間で FT_4 と TSH の低下を認める。ベキサロテンは細胞実験では、TSH サブユニット遺伝子プロモーター活性を約 50% に抑制する。また甲状腺ホルモンのクリアランスも促進するため、中枢性甲状腺機能低下症を増悪させる。クリアランス増加のメカニズムは不明だが、脱ヨウ素酵素とは無関係で、肝臓における酸化、グルクロン酸化、硫酸化が関与していることが示唆されている¹¹²⁾。このためベキサロテンによる中枢性甲状腺機能低下症では通常の約 2 倍のレボチロキシンの補充が必要となる¹¹³⁾。

ベキサロテンによる中枢性甲状腺機能低下症は、ベキサロテン投与量が 96 320 mg/m²/日の範囲では用量依存性はない。ベキサロテン投与前のレボチロキシンの投与が、中枢性甲状腺機能低下症を予防するのに有効である¹¹⁴⁾。一方でベキサロテン投与を中止すれば甲状腺機能は正常化する。また、汎レチ

ノイド受容体 (retinoic acid receptor:RAR および RXR) アゴニストである 9 *cis*-レチノイン酸でも、中枢性甲状腺機能低下症が起こり得る¹¹⁵⁾。しかし重症の痤瘡に用いられる 13 *cis*-レチノイン酸では中枢性甲状腺機能低下症は認められていない¹¹⁶⁾。

6) オクスカルバゼピン

カルバマゼピン(後述)と構造は似ているものの、カルバマゼピンより、肝臓における薬物代謝酵素の誘導が少ないとされているが、視床下部・下垂体系に作用して TSH 分泌を抑制し、血中の T₄ の減少と正常域の TSH 値を示す¹¹⁷⁾。この結果、中枢性甲状腺機能低下症をきたした症例報告もあるので、TSH が正常でも甲状腺機能低下症の臨床所見に注意する必要がある¹¹⁸⁾。一般的にオクスカルバゼピンの投与を中止すれば血中 T₄ は正常化する¹¹⁹⁾。

【治療上の注意と治療法】中枢性甲状腺機能低下症を示すので、NTI との鑑別が必要となる。原疾患による甲状腺ホルモンの変化に対し、一般的にはレボチロキシンを補充しない。薬剤による甲状腺機能低下症が強く疑われる場合には、これら薬剤を中止する。本剤の中止不可能な場合で、補充が必要と判断した場合においては慎重にレボチロキシンを投与する。

C. 甲状腺ホルモンの代謝を促進するもの

これらの薬剤は甲状腺ホルモン(T₄、T₃)の代謝を促進する。慢性甲状腺炎(橋本病)などにより甲状腺ホルモン産生予備能があまりない場合やレボチロキシリン補充中の患者において、これらの薬剤を投与した場合には、甲状腺機能低下症が発症することがあり、レボチロキシリンの補充やその補充量の増量調節が必要となる場合がある。

1) 抗てんかん薬(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、レベチラセタム、バルプロ酸)

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンは、肝臓における薬物代謝酵素系(cytochrome p450 complex : CYP3A など)を誘導して、抱合による T₄ 代謝を促進する²⁰⁾。正常者では、negative feed back 機構を介

して TSH 増加による甲状腺ホルモン合成・分泌が高まり代償され正常化する。しかし、甲状腺に機能障害（慢性甲状腺炎（橋本病）潜在性あるいは顕在性甲状腺機能低下症など）があると、甲状腺ホルモンの合成・分泌能の低下のため、代償できずに機能低下症が顕在化（TSH が上昇）する²⁰⁾。甲状腺機能低下症でレボチロキシンを補充中の患者では、投与量を増やす必要がある。

バルプロ酸¹²⁰⁻¹²²⁾、レベチラセタム¹²³⁾も、同様な機序で甲状腺機能低下症を惹起する可能性が報告されている。

フェニトイン・カルバマゼピンは、上記の薬物代謝系を誘導するとともに、結合蛋白(TBG)と甲状腺ホルモンの結合を阻害するため、血中総 T₄ は 40%程度減少、総 T₃ はそれより軽度減少する。FT₄ は多くのキットでは、artifact として低く測定されるが、血中 TSH の値は正常域にとどまる²⁰⁾。機能低下症か否かは TSH の値で判断する。

【治療上の注意と治療法】

起因薬剤を中止する。中止できない場合はレボチロキシンを補充する。

2) 抗結核薬

リファンピシンは、上記フェニトインなどと同様に肝臓における薬物代謝酵素系(CYP3A など)を誘導して、抱合による T₄ 代謝を促進する²⁰⁾。甲状腺に機能障害（慢性甲状腺炎（橋本病）潜在性あるいは顕在性甲状腺機能低下症など）があると、甲状腺ホルモンの合成・分泌能の低下のため、代償できずに機能低下症が顕在化（TSH が上昇）する²⁰⁾。

D. 甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)を増加させるもの

1) エストロゲン、フルオロウラシル

エストロゲン製剤や選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM：selective estrogen receptor modulator）であるラロキシフェンやバゼドキシフェン（骨粗鬆症治療薬）、タモキシフェン（乳がん治療薬）、そしてフルオロウラシル（核酸代謝拮抗薬）は、TBG のシアル化促進による半減期の延長により血中 TBG を増加させ、総 T₄ を上昇させる。総 T₃ に対する影響は軽微である

124-134)。またエストロゲンは肝臓における TBG の合成を促進するという報告もある¹³⁵⁾。

【治療】レボチロキシン補充中の患者で、エストロゲン製剤を服用している場合には、その補充必要量が 30～50%増加するが、SERM では一般にその影響は軽度とされている。起因薬剤が中止できない場合は、レボチロキシンの補充あるいはその補充量を調節する¹³⁰⁾。

E. 腸管からの甲状腺ホルモン（レボチロキシン）の吸収を阻害する薬剤

レボチロキシンが以下の薬剤と一緒に投与されると、腸管での吸収が阻害され甲状腺機能低下症が顕在化する可能性が考えられる。

1) コレスチラミン、コレスチミド(陰イオン交換樹脂)

レボチロキシンが投与されている場合、腸管での吸収を阻害する可能性が考えられる^{136,137)}。 *In vitro* では 50mg のコレスチラミンが 3mg のレボチロキシンを吸着する能力があるとされる。ラット腸を用いた実験でもコレスチラミンがないと 73.9%通過するレボチロキシンがコレスチラミン存在下では 2.3%しか通過しなかったと報告されている。両薬剤を投与する場合には少なくとも 6 時間以上の間隔を空けるのが望ましいとされる。甲状腺機能低下症に高脂血症を合併した場合には後者の治療薬として HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬）などを使用したほうが望ましい。特殊なケースとして、術後甲状腺機能低下症に対して外因性に投与されたレボチロキシンにより甲状腺中毒症状を呈した症例にコレスチラミンが投与されて、血中甲状腺ホルモン値が低下した報告がある¹³⁵⁾。我が国では使用されていないが、コレスチポール（colestipol）もレボチロキシンの吸収を阻害する可能性がある¹³⁹⁾。

2) 水酸化アルミニウム

水酸化アルミニウムは多くの制酸剤の成分として用いられており、様々な薬剤と相互作用することが知られている¹⁴⁰⁾。水酸化アルミニウムはレボチロキシンを非特異的に吸着することでその吸収を妨げると考えられている。*In vitro* の研究で水酸化アルミニウムはレボチロキシンを濃度依存性に吸着す

る。水酸化アルミニウムをレボチロキシンとともに投与すると2週間後には血清TSHの増加がみられ、4週後にはさらに増加する¹⁴¹⁾。水酸化アルミニウムを含む制酸剤が投与されている場合にはTSHをモニターし、TSHが上昇した場合にはレボチロキシンの投与量の調整もしくは水酸化アルミニウムの中止が必要となる。

3) 炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム

カルシウム製剤は骨粗鬆症の治療などに用いられるが、レボチロキシンと一緒に投与されるとレボチロキシンを吸着することでその吸収を妨げると考えられている¹⁴²⁾。4時間空けて投与すればこの阻害は避けられるとされる。

4) 硫酸鉄、スクラルファート、活性炭、塩酸セベラマー、ポラプレジック

硫酸鉄は鉄イオンがレボチロキシンと複合体を形成することで、その吸収を妨げると考えられている^{143, 144)}。両薬剤を同時に投与すると、TSH上昇と一部症例でfree T₄ indexの低下と臨床的な症状スコアの悪化がみられた。鉄剤とレボチロキシンは広く使用されている薬剤でしばしば併用して用いられることが多いので注意を要する。複合体を作るのを避けるには2剤の投与間隔を2時間以上空ける必要がある。

スクラルファートは胃・十二指腸潰瘍の治療薬として用いられ、最近では市販のOTC医薬品にも配合されているが、レボチロキシンをスクラルファート投与2時間半に服用させるとTSHの上昇がみられたとの報告がある¹⁴⁵⁾。In vitroの実験でもスクラルファートはレボチロキシンを強く結合することが明らかにされている¹⁴⁶⁾。

動物実験では活性炭もレボチロキシン吸収を抑える作用があることが報告されている¹⁴⁶⁾。炭酸カルシウムがレボチロキシンの吸収を妨げることから^{142, 148)}、同じ様に磷酸を結合する作用により透析患者で使用されている塩酸セベラマーもレボチロキシンを吸着することで、レボチロキシンの吸収を抑える可能性がある¹⁴⁸⁾。レボチロキシン内服中の透析患者を調べたところ炭酸カルシウムと塩酸セベラマーを内服していた患者は酢酸カルシウム内服中の患者よりTSHが高かったと報告されている。我が国でも平成17年度に1例副作用報告がなされている。ポラプレジックはレボチロキシンと併用されるとキ

レートを形成し、その吸収を低下させる可能性がある。

5) オメプラゾール

オメプラゾールの投与による胃酸分泌の低下により、甲状腺機能低下症患者におけるレボチロキシンの補充量の増加が必要であったという報告がある¹⁴⁹⁾。従って、他の類薬でも同様の影響が考えられる。

6) ラロキシフェン

ラロキシフェンがレボチロキシンのと同時に投与されるとその吸収を妨げる可能性があるが、その機序は不明である¹⁵⁰⁾。

7) シプロフロキサシン（経口投与）

レボチロキシンの補充療法中の甲状腺機能低下症の2例にニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンが経口投与された際、甲状腺機能低下症が増悪してTSHの上昇、FT4値の低下、臨床症状の悪化をみたという報告がある¹⁵¹⁾。シプロフロキサシンがレボチロキシンの吸収を妨げたと考えられるがその機序は不明である。

【治療上の注意と治療法】

これらのレボチロキシンの吸収を阻害する薬剤を服用する場合には、少なくとも数時間以上の間隔をあけて、両剤を服用する。他剤との服用間隔をあげる意味で、レボチロキシンの就寝前投与なども考慮すべきであろう¹⁵²⁾。

F. その他

1) Highly active anti-retroviral therapy (HAART)療法

Human immunodeficiency virus(HIV)感染者においては、種々の内分泌異常を合併する可能性が報告されているが、甲状腺機能については非感染者との有意な変化は認められていない¹⁵²⁾。HIV感染症に伴う低栄養や全身状態の悪化はNTIによりT₃、T₄が低下し甲状腺機能低下の原因となる¹⁵⁴⁾。HIVに対して行われる「強力な抗レトロウイルス療法 (highly active anti-retroviral therapy: HAART) では、CD4+細胞の改善により免疫応答が誘導され「免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome

(IRIS)」の状態となることがある¹⁵⁴⁾。IRISでは日和見感染の増悪や自己免疫疾患の発症を惹起することがあり、定期的な甲状腺機能検査が必要である。

2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体（ゴセレリン酢酸塩など）

ゴナドトロピン放出ホルモン(gonadotropin releasing hormone:GnRH)誘導体であるゴセレリン酢酸塩による甲状腺機能低下症の副作用報告が平成16年度になされている。高用量GnRH投与を持続するとGnRH受容体の下向き調節が起こり、ゴナドトロピンの分泌低下によりエストロゲンとプロゲステロンの分泌が抑制される。ゴナドトロピンと性ホルモンの変動が自己免疫性甲状腺疾患発症を誘発すると考えられている¹⁵⁵⁾。破壊性甲状腺炎により、一過性の甲状腺機能低下症が報告されている¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾。

3) 経腸栄養剤

長期的に経腸栄養剤のみで栄養されている重症疾患を有する小児において、ヨウ素欠乏により甲状腺機能低下症が惹起されたとの報告がある¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾。経腸栄養剤のみの期間は6か月～6年で、大部分は甲状腺腫に気づかれ、その後の検査で甲状腺機能低下症が明らかとなっている。年齢は4～14歳で、基礎疾患は重症心身障害児が多い。いずれもヨウ素補充、レボチロキシナトリウムの治療後のヨウ素補充、レボチロキシナトリウム治療後の育児用粉乳への変更により、甲状腺機能低下症が改善している。これらの症例で用いられた経腸栄養剤中のヨウ素濃度は、いずれも日本での同年齢のヨウ素摂取推奨量を満たすには不十分であった。「日本人の栄養摂取基準(2020年版)」では、成人のヨウ素の推奨摂取量は130 μ g/日、乳児の目安量は100～130 μ g/日である(表2)¹⁶²⁾。経腸栄養についてのガイドラインでは、小児の栄養管理において「静脈栄養および経腸栄養施行時には、年齢に合わせた1日必要量のビタミンおよび微量元素を投与する」と記載されているが¹⁶³⁾、主要経腸栄養剤等の中で同年齢のヨウ素摂取推奨量を満たすものは少ない(表5)^{160,162,165-167)}。2019年に発売されたイノラス配合経腸用液はヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、カルニチン、コリンを配合している。

ヨウ素含有が少ない経腸栄養剤のみで長期栄養管理をする場合は補充が必要

となる。薬品以外の補充方法として、濃厚流動食の併用や、昆布だしや昆布茶などの注入などがある。

表 5 経腸栄養剤のヨウ素含有量

経腸栄養剤	ヨウ素含有量 (μ g/100kcal)
エネーボ	-
ニューMA-1	1.7
エレンタール	5.1
エレンタールP	7.9
アイソカルジュニア	10.0
イノラス	14.4

10. 典型的症例概要

●ICI 併用による下垂体炎による下垂体機能低下症（自験例）

40歳代女性。転移性悪性黒色腫に対するICI併用2コース施行後に全身倦怠感と頭痛を自覚。ACTH 15.13 pg/mL, コルチゾール 1 μg/dL、TSH 0.33 μU/mL, FT₄ 0.56 ng/dL, FT₃ 1.8 pg/mL、と中枢性副腎皮質機能低下症と中枢性甲状腺機能低下症が疑われ、内分泌内科コンサルト。下垂体造影MRIで著明な下垂体腫大を認め、下垂体炎に伴う下垂体機能低下症と診断。治療として補充量のヒドロコルチゾン 10mg/日から開始し、3日後にレボチロキシン 25 μgを追加。1.5か月後には下垂体腫大は消失し（図3）、5か月後にはレボチロキシン中止しても甲状腺機能は正常を維持。一方で、中枢性副腎皮質機能低下症は改善せず、ヒドロコルチゾンは継続。

●TKI による甲状腺機能低下症（自験例）

73 歳・男性

既往歴：11 年前に左腎細胞癌にて摘出術を受けた。

現病歴：20XX 年 11 月、甲状腺左葉に長径 1.5 c m 大の充実性結節を指摘され、精査目的で当院受診。

臨床経過：右腎臓に腎細胞癌の転移を認めたため、ソラフェニブ投与を継続したが、転移巣の治療効果が認められなかったためスニチニブに投与変更された。スニチニブ投与前の甲状腺機能は正常で、抗甲状腺自己抗体 (TgAb や TPOAb) は陰性であった。しかし、投与後 6 か月で甲状腺機能が低下を示し、レボチロキシン 100 μ g/日まで増量を要した。また、甲状腺内の結節は細胞診で濾胞性腫瘍が疑われた。この甲状腺腫瘍および甲状腺全体の体積は経時的に著明な縮小を示したが、併存していた副甲状腺嚢胞の体積変化は認められなかった (図 4)¹⁶⁸⁾。本症例は、スニチニブ投与後に、甲状腺機能低下症進展と甲状腺体積・甲状腺腫瘍の縮小が併行して生じている。

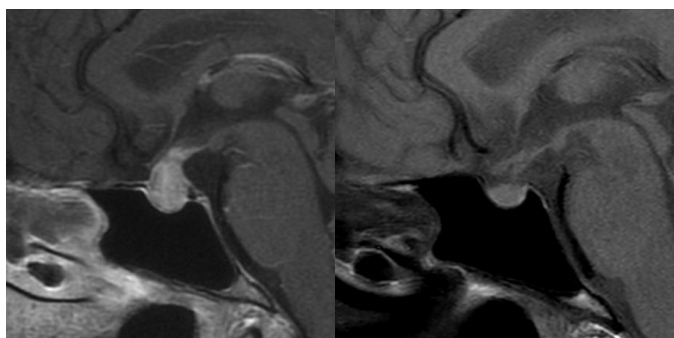


図 3

左：下垂体炎発症時（造影 MRI）

右：ヒドロコルチゾン補充 1.5 か月後（単純 MRI）

図4 TKI 投与と臨床経過

年 月	20XX年		20XX+1年		20XX+2年			20XX+3年
	11月	3月	9月	3月	6月	8月	9月	
FT ₄ (0.7-1.6 ng/dL)	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	
FT ₃ (1.7-3.7 pg/mL)					2.3	2.9	2.0	
TSH (0.3-5.0 μIU/mL)	2.3	2.6	2.1	5.5	20.5	9.0	7.3	
Tg (<35 ng/mL)	11.2	10.0	10.6	18.3	44.0	172.6	2.8	
US (体積; mL)	甲状腺腫瘍	1.09	1.16	1.31	0.44	0.25	0.20	0.13
	正常甲状腺	11.2	13.3	17.9	12.1	7.7	4.8	1.2
	副甲状腺嚢胞	3.5	4.2	4.2	2.6	4.0	3.5	4.6

治療	ソラフェニブ		スニチニブ		レボチロキシン	
	800mg /日	(1クール: 50mg /日・4週間、休薬2週間)	100μg/日			
	[ソラフェニブ]		[スニチニブ]		[レボチロキシン]	

文献

B. 医療関係者の皆様へ

- 1) Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 333: 1688-1694,1995
- 2) Sarne DH. Effects of drugs on TSH secretion, thyroid hormones' absorption, synthesis, metabolism, and action. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp187-202,2021
- 3) Nguyen C, Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In "Werner & Ingbar's The Thyroid" 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp555-565,2021
- 4)小澤安則 薬剤性甲状腺機能異常. ホルモンと臨床 54 巻増刊号 : 98-103,2006
- 5)日本甲状腺学会診療ガイドライン. <http://thyroidumin.ac.jp/flame.html>
- 6) Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome:Is it misnomer?
J Clin Endocrinol Metab 82:329-334,1997
- 7) Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery. To treat or not to treat?
N Engl J Med 333:1562-1563,1995
- 8) Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease:nonthyroidal illness.
Clin Chem 42:188-192,1996
- 9) Attia J, et al. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systemic review. *Arch Intern Med* 159: 658-665,1999
- 10) Kaptein EM. Thyroid function in renal failure.
Contr Nephrol 50:64-72,1986
- 11) Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentration.
J Clin Endocrinol Metab 63:1-8,1986

抗甲状腺薬 (プロピルチオウラシル (PTU)、チアマゾール (MMI))

ヨウ素、ヨウ素含有食品、ヨウ素含有医薬品

- 12)日本甲状腺学会編 [バセドウ病治療ガイドライン2019] 南江堂, 2019.
- 13)Low LC, et.al. Excretion of carbimazole and propylthiouracil in breast milk. *Lancet* 8150:1011,1979
- 14)原田正平. ヨード含有消毒剤による新生児甲状腺機能低下症. *小児内科* 39:709-712,2007
- 15)Sato K, et al. Povidone iodine-induced overt hypothyroidism in a patient with prolonged habitual gargling: urinary excretion of iodine after gargling in normal subjects. *Intern Med* 46:391-395,2007
- 16) Kanashige. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E469-472,2015
- 17) 朝倉由美. 新生児甲状腺機能に及ぼす母児へのヨード含有医薬品の影響. *小児科* 44:820-826,2003
- 18) 萱野大樹、ら 悪性褐色細胞腫へのMIBG治療. *内分泌甲状腺外会誌* 32:39-43,2015

アミオダロン

- 19) 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. 2018
- 20) 野村恵巳子、ほか. 甲状腺機能低下症. *医薬品副作用学. 日本臨床* 77巻 増刊号4 2019.
- 21) 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

- 22) 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
- 23) 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
- 24) Kinoshita D, et al. Risk factors for amiodarone induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm* 32:473-480, 2016
- 25) 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
- 26) Nguyen C, Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. In “Werner & Ingbar’s The Thyroid” 11th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp557,2021
- 27) Richard G, et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends in Cardiovascular Medicine* 29:285-295, 2019

炭酸リチウム

- 28) Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 175:336-339,1999
- 29) Johnson FN. Lithium Research and Therapy. Academic Press, 1975
- 30) Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A crosssectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affective Disord* 87:313-317.2005
- 31) Czarnocka B, Sawicka-Gutaj N, Gut P, Krela-Kazmierczak I, Ruchala M. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* 71,2020

インターフェロン製剤

- 32) Bhattacharya S, et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur Endocrinol.*16:32-39, 2020
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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

- 37) 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
- 38) Morisco F, et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 33:247-253,2001
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) Bini EJ, 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
- 43) 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
- 44) Yamazaki K, et al. Reversible inhibition by interferons alpha and beta of ¹²⁵I incorporation and thyroid hormone release by human thyroid follicles in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1439-1441,1993
- 45) Mazziotti G, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon-alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4138-4144,2005

インターロイキン-2 関係

- 46) Krouse RS, et al. Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunotherapy* 18: 272- 278,1995
- 47) Weijl NI, et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol* 11:1376–1383,1993
- 48) Atkins MB, et al. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N Engl J Med* 318:1557–1563,1988
- 49) Fraenkel PG, et al. Induction of myasthenia gravis, myositis, and insulin-dependent diabetes mellitus by high-dose interleukin-2 in a patient with renal cell cancer. *J Immunother* 25:373–378.2002
- 50) Krouse RS, et al. Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 18:272–278,1995
- 51) Vialettes B, et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:31–38,1993
- 52) Schwartzentruber DJ, et al. Thyroid dysfunction associated with immunotherapy for patients with cancer. *Cancer* 68:2384–2390,1991
- 53) Jacobs EL, et al. Thyroid function abnormalities associated with the chronic outpatient administration of recombinant interleukin-2 and recombinant interferon-alpha. *J Immunother* 10:448–455,1991
- 54) Chianese-Bullock KA, et al. Autoimmune toxicities associated with the administration of antitumor vaccines and low-dose interleukin-2. *J Immunother* 28:412–419,2005

- 55)Vassilopoulou-Sellin R, et al. Acute thyroid dysfunction [thyroiditis] after therapy with interleukin-2. *Horm Metab Res* 24:434–438,1992
- 56)Pichert G, et al. Thyroiditis after treatment with interleukin-2 and interferon alpha-2a. *Br J Cancer* 62:100–104,1990
- 57)Scalzo S, et al. Primary hypothyroidism associated with interleukin-2 and interferon alpha-2 therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur J Cancer* 26:1152–1156,1990

GM-CSF

- 58)Hoekman K, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 338:541-542,1991
- 59)Hansen PB, et al. Autoimmune hypothyroidism and granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Eur J Haematol* 50:183-184,1993

エチオナミド,パラアミノサリチル酸(PAS)

- 60)Drucker D, et al. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism, *Ann Int Med* 100:837-839,1984
- 61)水谷宏,他. パラアミノサリチル酸 (PAS) による甲状腺機能低下症をきたした多剤耐性肺結核症の2例. *結核* 76:667-672,2001

サリドマイド関係

- 62)Badros AZ, et al. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med.* 112:412-413,2002
- 63)Savary ND, et al.et al. Severe hypothyroidism after thalidomide treatment. *J RoyalSoc Med.* 97:443,2004
- 64)Figaro MK, et al. Thyroid abnormalities in patients treated with lenalidomide for hematological malignancies: results of a retrospective case review. *Am J Hematol* 86:467-470, 2011
- 65)Iams WT, et al. Increased serum tumor necrosis factor α levels in patients with lenalidomide-induced hypothyroidism. *Exp Hematol* 43:74-78, 2015
- 66)Stein EM, Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Thyroid* 17:681-683,2007
- 67)List A, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355:1456–1465,2006
- 68)Dispenzieri A, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 109:465–470,2007

チロシンキナーゼ阻害薬

- 69)Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid* 20:323,2010
- 70)Makita N, Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: a review and hypothesis. *Thyroid* 23:151,2013
- 71)Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, 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

- 72)Fujiwara Y, Kiyota N, Chayahara N, et al. Management of axitinib (AG-013736)-induced fatigue and thyroid dysfunction, and predictive biomarkers of axitinib exposure: results from phase I studies in Japanese patients. Invest New Drugs 30:1055,2012
- 73)Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab 95:3758,2010

免疫チェックポイント阻害薬

- 74)Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. Endocr Rev 40:17-65,2019
- 75)Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. Science translational medicine 6:230ra245, 2014
- 76)Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, 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
- 77)Muir CA, Menzies AM, Clifton-Bligh R, Tsang VHM. Thyroid Toxicity Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cancer. Thyroid 30:1458-1469,2020.
- 78)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
- 79)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
- 80)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
- 81)Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and

- prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. PLoS one 14:e0216954,2019
- 82)Kotwal A, Kottschade L, Ryder M. PD-L1 Inhibitor-Induced Thyroiditis Is Associated with Better Overall Survival in Cancer Patients. *Thyroid* 30:177-184, 2020
- 83)Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 99:4078-4085,2014
- 84)Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 21:371-381,2014
- 85)Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res* 21:749-755,2015
- 86)Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA- 4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 172:195-204,2015
- 87)Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *Journal for immunotherapy of cancer* 8,2020
- 88)Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *The American journal of pathology* 186:3225-3235,2016
- 89)Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer* 124:3706-3714,2018

TSH の合成・分泌を抑制する薬剤

- 90)Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, von zur Muhlen A. The Role of Glucocorticoids in the Regulation of Thyrotropin. *Acta Endocrinol(Copenh)*121:95–100,1989
- 91)Cohen RN, Wondisford FE. Factors that control thyroid function.

In "Werner & Ingbar's The Thyroid", 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp159-175,2005.

- 92)Heinen E, et al. Secondary hypothyroidism in severe non thyroidal illness? *Horm Metab Res* 13:284-288,1981
- 93)Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13: 3-126, 2003
- 94)Cooper DS, et al. Dopaminergic modulation of TSH and its subunits: in vivo and in vitro studies, *Clin Endocrinol* 18:265-275,1983
- 95)Agner T, et al. Increased dopaminergic activity inhibits basal and metoclopramide- stimulated prolactin and thyrotropin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 62:778-782,1986
- 96)Boesgaard S, et al. Effect of dopamine and a dopamine D-1 receptor agonist on pulsatile thyrotrophin secretion in normal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:423-431,1990
- 97)Brabant G, et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 72:145-150,1991
- 98)Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 793-800
- 99)Filippi L, et al. Dopamine infusion:a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Me* 7:249-251,2006
- 100)Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the Sick Euthyroid Syndrome in Critical Illness. *Clin.Endocrinol(Oxf)* 41:731-737,1994
- 101)Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Serafini L, Poggi C, Dani C, Tronchin M, Seminara S. Dopamine Infusion and Anterior Pituitary Gland Function in Very Low Birth Weight Infants. *Biol.Neonate* 89:274-280, 2006
- 102) Reddy S, et al. Dopaminergic influence on thyrotropin secretion in primary hypothyroidism. *Horm Metab Res.* 37:286-289, 2005
- 103) Lombardi G, et al.Prolactin and TSH response to TRH and metoclopramide before and after l-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Neuroendocrinology* 43:676-678, 1986
- 104) Marchesi C, et al. Dopaminergic control of TSH secretion in endogenous depression. *Psychiatry Res.* 25:277-282,1988
- 105)Lee E, et al. Effect of acute high dose dobutamine administration on serum thyrotrophin (TSH). *Clin Endocrinol* 50:487-492,1999
- 106)Samuels MH, et al. Effects of hydrocortisone on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin*

- Endocrinol Metab 78:211-215,1994
- 107)Itoh S, et al. Effect of subcutaneous injection of a long-acting analogue of somatostatin (SMS 201-995) on plasma thyroid-stimulating hormone in normal human subjects. *Life Sci* 42:2691-2699,1988
- 108)Colao A, Merola B, Ferone D, et al. Acute and chronic effects of octreotide on thyroid axis in growth hormone-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 133: 189-194,1995
- 109)Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 3013-3018,2002
- 110)Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 793-800,2009
- 111)Sherman SI, Gopal J, Haugen BR, et al. Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. *N Engl J Med* 340: 1075-1079,1999
- 112)Smit JWA, Stokkel MPM, Pereira AM, Romijn JA, Visser TJ. Bexarotene induced hypothyroidism: Bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2496-2499,2007
加が必要である為。
- 113) Sherman SI, Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 3: 249-252,2003
- 114)Makita N, Manaka K, Sato J, Mitani K, Nangaku M, Iiri T. Bexarotene-induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91:195-200, 2019
- 115)Dabon-Almirante CL, et al. Related case report:In vivo suppression of thyrotropin by 9-cis retinoic acid, *Cancer J Sci Am* 5:171-173,1999
- 116)Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)* 77:394-404,2017
- 117)Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*. 23:29-35,2014
- 118)Miller J, Carney P. Central hypothyroidism with oxcarbazepine therapy. *Pediatr Neurol* 34:242-244,2006
- 119)Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV,Isojärvi JI. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 45:197–203,2004

甲状腺ホルモンの代謝を促進するもの

抗てんかん薬(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、レベチラセタム、バルプロ酸)

抗結核薬

- 120)Lossius MI, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav* 16:64-68,2009
- 121)Zhang YX, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy:a meta-analysis. *Seizure* 35:72-79,2016
- 122)Olcay G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function:valproic acid and phenobarbital. *Acta Neurol Belg*.120:615-619,2020
- 123)Shih F, et al. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. *Seizure* 48:7-10,2017

甲状腺ホルモン結合蛋白(TBG)を増加させるもの

- 124)Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid* 2:237-245,1992
- 125)Knopp RH, et al. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 66:682-690,1985
- 126)Steingold KA, et al. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 73:275-280,1999
- 127)Kuhl H, et al. The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters. *Contraception* 47:55-68,1993
- 128)Geola FL, et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 51:620-625,1980
- 129)Ben-Rafael Z, et al. Changes in thyroid function tests and sex hormone binding globulin associated with treatment by gonadotropin. *Fertil Steril* 48:318-320,1987
- 130)Mandel SJ, et al. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 323:91-96,1990
- 131)Mamby CC, et al. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 13:854-857,1995.
- 132)Ceresini G, et al. A one-year follow-up on the effects of raloxifene on thyroid function in postmenopausal women. *Menopause* 11:176-179,2004
- 133)Marqusee E, et al . The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4407-4410,2000

- 134)Beex L, et al. 5-Fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep* 61:1291-1295,1977
- 135)Glinoe D, et al. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo beta-estradiol administration. *Endocrinol* 100:807-813,1977

腸管からの甲状腺ホルモン (L-T₄: レボチロキシン) の吸収を阻害する薬剤

- 136)Northcutt RC, et al. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 208:1857-1861,1969
- 137)Harmon SM, Seifert CF, Levothyroxine-Cholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 115: 658-659,1991
- 138)Shakir KMM, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 118:112-113,1993
- 139)Witzum JL, et al. Thyroid hormone and thyrotropin levels in patients placed on colestipol hydrochloride. *J Clin Endocrinol Metab* 46:838-840,1978
- 140)Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 152:183-184,1992
- 141)Liel Y, et al. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 97:363-365,1994
- 142)Singh N, et al. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 283:2822-2825,2000
- 143)Campbell NRC, Hasinoff BB, Iron supplements:a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmac* 31:251-255,1991
- 144)Campbell NRC, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 117:1010-1013,1992
- 145)Campbell JA, et al. Sucralfate and the absorption of l-thyroxine. *Ann Intern Med* 121:152,1994
- 146)Havrankova J, Lahaie R. Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med* 117:445-446,1992
- 147)Bergman F, et al. Increased excretion of thyroxine by feeding activated charcoal to Syrian hamsters. *Acta Endocrinol* 56:521-524,1967
- 148)Diskin CJ, et al. Effect of phosphate binders upon TSH and L-thyroxine dose in patients on thyroid replacement. *Int Urol Nephrol* 39:599-602,2007
- 149)Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 354: 1787-1795,2006.
- 150)Siraj ES, et al. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med* 163:1367-1370,2003
- 151)Cooper JG, et al. Ciprofloxacin interacts with thyroid replacement therapy. *BMJ* 330:1002, 2005
- 152)Bolk N, et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion

on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients.
Clin Endocrinol (Oxf) 66:43-48,2007

その他

1) Highly active anti-retroviral therapy (HAART)療法

2) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体（ゴセレリン酢酸塩など）

- 153) Harlof M. et al. No evidence of increased risk of thyroid dysfunction in well treated people living with HIV
AIDS 32:2195-2199,2018
- 154) Alan A, et al. HIV and thyroid disease.
Rev. Endocr Metab Disord 14:127-131,2013
- 155) 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
- 156) 松田美登里, 他. Buserelin 使用中に発症した無痛性甲状腺炎.
内科 75:363-364, 1995
- 157) 深田修司, 他. Nafarelin(ナサニール^R)投与後、無痛性甲状腺炎を発症した一例. ホルモンと臨床 47(増刊号):90-92,1999
- 158) Kasayama S, et al. Transient thyrotoxicosis and hypothyroidism following administration of the GnRH agonist leuprolide acetate.
Endocr J. 47:783-785,2000
- 159) Amino N, et al. Possible induction of Graves' disease and painless thyroiditis by gonadotropin-releasing hormone analogue.
Thyroid 13:815-818,2003

3) 経腸栄養剤

- 160) 児玉浩子, 他. 特殊ミルク・経腸栄養剤使用時のピットホール.
日本小児科学会雑誌 116:637-654,2012
- 161) 徳光亜矢. 重症心身障害児(者)における経腸栄養の合併症とその対策 - 自験例を中心に - 日本重症心身障害学会誌 41:87-92,2016
- 162) Shiga K, et al. Hypothyroidism caused by iodine deficiency and iodine levels in enteral formulas. Pediatr Int 53:501-4,2011
- 163) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 令和元年12月24日.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
- 164) 日本静脈経腸栄養学会. 小児の栄養管理. 静脈経腸栄養ガイドライン - 第3版: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 照林社 177-219,2013
- 165) 児玉浩子. 経腸栄養剤・治療用ミルク使用で注意すべき栄養素欠乏.
脳と発達 46:5-9,2014
- 166) 徳光亜矢. 重症心身障害児(者)の特徴に配慮した経腸栄養剤の使い分け
日本重症心身障害学会誌第 42:35-43,2017
- 167) 恵谷ゆり. 重度心身障害児における経腸栄養管理の実際.

小児保健研究 79:10-19,2020.

10. 典型的症例概要

チロシンキナーゼ阻害薬による甲状腺機能低下症

168)西原永潤 分子標的薬による甲状腺機能障害
内分泌・糖尿病・代謝内科 49 : 110-114,2019

別表 甲状腺機能低下症を誘発し得る薬剤

A) 甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する薬剤	
	抗甲状腺薬(プロピルチオウラシル、チアマゾール)
	ヨウ素剤、ヨウ素含有医薬品
	アミオダロン
	炭酸リチウム
	インターフェロンアルファ(IFN α)、インターフェロンベータ(IFN β)、インターフェロンガンマ(IFN γ)
	インタ - ロイキン(IL-2)、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)
	エチオナミド、パラアミノサリチル酸
	アミノグルテチミド(国内未承認)
	サリドマイド
	スニチニブリンゴ酸塩
	免疫チェックポイント阻害薬(イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ)
B) TSH の合成・分泌を抑制する薬剤	
	ドパミン塩酸塩
	ドブタミン塩酸塩
	副腎皮質ホルモン(グルココルチコイド)
	オクトレオチド酢酸塩
	ベキサロテン(レチノイドX受容体アゴニスト)
	オキサカルバマゼピン(国内未承認)
C) 甲状腺ホルモンの代謝を促進する薬剤	
	フェノバルビタール
	リファンピシン
	フェニトイン
	カルバマゼピン
D) 甲状腺ホルモン結合蛋白を増加させる薬剤	
	エストロゲン(卵胞ホルモン)
	タモキシフェンクエン酸塩、ラロキシフェン塩酸塩など(selective estrogen receptor modulator)
	5-フルオロウラシル
E) 甲状腺ホルモンの吸収を阻害する薬剤	
	コレスチラミン、コレスチミド
	水酸化アルミニウムゲル
	沈降炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ポリカルボフィルカルシウム

	硫酸鉄など
	スクラルファート
	活性炭(球形吸着炭・薬用炭)
	セベラマー塩酸塩
	ポラプレジンク
	ラロキシフェン塩酸塩
	シプロフロキサシン
F) その他	
	Highly active anti-retroviral therapy(HAART 療法): 核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤を数種類組み合わせるカクテル療法)
	性腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体(ブセレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩)
	経腸栄養剤
	イマニチブメシル酸塩

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に収載されている用語（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)	甲状腺機能低下症	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	50
		ニボルマブ(遺伝子組換え)	48
		イピリムマブ(遺伝子組換え)	24
		レンバチニブメシル酸塩	20
		スニチニブリンゴ酸塩	13
		アキシチニブ	5
		アミオダロン塩酸塩	4
		炭酸リチウム	4
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	3
		デュルバルマブ(遺伝子組換え)	3
		その他	44
		合計	218

2019 年度 (2021 年 4 月集計)	甲状腺機能低下症	ニボルマブ(遺伝子組換え)	190
		イピリムマブ(遺伝子組換え)	124
		ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	80
		レンバチニブメシル酸塩	23
		デュルバルマブ(遺伝子組換え)	12
		アキシチニブ	10
		パゾパニブ塩酸塩	8
		プレドニゾロン	8
		その他	134
		合計	589

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、医学的状態等) 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。

下記に「甲状腺機能低下症」の表現を含む PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。

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「甲状腺機能低下症 (SMQ)」が存在する。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
PT: 基本語 (Preferred Term) 甲状腺機能低下症	Hypothyroidism
LLT: 下層語 (Loerst Level Term) ヨード性甲状腺機能低下症 後天性甲状腺機能低下症 甲状腺機能低下 若年性粘液水腫 詳細不明の甲状腺機能低下症 潜在性甲状腺機能低下症 潜在性甲状腺機能低下症 薬剤性甲状腺機能低下症 無症候性甲状腺機能低下症	Iodine hypothyroidism Acquired hypothyroidism Thyroid function decreased Myxoedema juvenile Unspecified hypothyroidism Latent hypothyroidism Latent hypothyroidism Drug-induced hypothyroidism Subclinical hypothyroidism
PT: 基本語 (Preferred Term) 原発性甲状腺機能低下症	Primary hypothyroidism
PT: 基本語 (Preferred Term) 三次性甲状腺機能低下症	Tertiary hypothyroidism
PT: 基本語 (Preferred Term) 処置後甲状腺機能低下症	Post procedural hypothyroidism
LLT: 下層語 (Loerst Level Term) 術後甲状腺機能低下症 切除後甲状腺機能低下症	Hypothyroidism postoperative Hypothyroidism post ablative
PT: 基本語 (Preferred Term) 先天性甲状腺機能低下症	Congenital hypothyroidism
LLT: 下層語 (Loerst Level Term) クレチン病 甲状腺低形成	Cretinism Thyroid hypoplasia

PT：基本語 (Preferred Term) 続発性甲状腺機能低下症	Secondary hypothyroidism
LLT：下層語 (Loerst Level Term) 下垂体性甲状腺機能低下症	Pituitary hypothyroidism

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 に収載されている用語（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3月集計）	●甲状腺機能低下症	合計	0

※ 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	生計維持者以外の人々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>）