

# 博士論文

## 院内製剤レボチロキシシン坐剤の調製と評価

本論文は静岡県立大学大学院薬学研究科博士論文である

2014年3月

静岡県立大学大学院 薬学研究科医療薬学専攻  
博士後期課程 実践薬学教室

柏倉 康治

Development and evaluation of levothyroxine suppository as a  
hospital preparation

March 2014

Yasuharu Kashiwagura

## 略語表

本論文中に用いられた略語および略記号は以下の通りである。

ASO	Arteriosclerosis obliterans
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
$C_{\max}$	Peak plasma concentration
CRP	C-reactive protein
CV	Coefficient of variation
DSC	Differential scanning calorimetry
FT3	Free (or unbound) triiodothyronine
FT4	Free (or unbound) thyroxine
HPLC	High performance liquid chromatography
LT4	Levothyroxine (suppository)
LT4-G	Levothyroxine (suppository) extracted from tablet by glycerin
LT4B-G	Levothyroxine (suppository) extracted from bulk drug by glycerin
LC/MS	Liquid chromatography/mass spectrometry
MCT	Monocarboxylate transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptides
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
$T_{\max}$	Time to the peak plasma concentration
TSH	Thyroid stimulating hormone

## 目次

緒論 .....	1
第 1 章 院内製剤レボチロキシン坐剤の調製 .....	4
第 1 節 序論 .....	4
第 2 節 実験方法 .....	4
1-2-1. 試料 .....	4
1-2-2. 調製 .....	5
1-2-2-1. LT4 坐剤の調製 .....	5
1-2-2-2. LT4-G 坐剤の調製 .....	5
1-2-3. 坐剤中の LT4 含量の測定 .....	5
1-2-4. 坐剤の保存による LT4 含量の変化 .....	5
1-2-5. 坐剤の各部位における LT4 の分布 .....	5
1-2-6. HPLC による坐剤中 LT4 含量の測定 .....	5
1-2-7. 示差走査熱量測定 .....	6
1-2-8. 統計解析 .....	6
第 3 節 結果 .....	6
1-3-1. 坐剤中の LT4 含量の測定 .....	6
1-3-2. 安定性試験 .....	6
1-3-3. 坐剤の各部位における LT4 の分布 .....	7
1-3-4. 示差走査熱量測定 .....	7
第 4 節 考察 .....	9
第 2 章 甲状腺摘出ラットを用いたレボチロキシン坐剤の体内動態 .....	11
第 1 節 序論 .....	11
第 2 節 実験方法 .....	11
2-2-1. 試料 .....	11
2-2-2. 坐剤の調製 .....	11
2-2-2-1. LT4 坐剤の調製 .....	11
2-2-2-2. LT4-G 坐剤の調製 .....	11
2-2-2-3. LT4B-G 坐剤の調製 .....	12
2-2-3. 甲状腺摘出モデルラットの作成 .....	12
2-2-4. T4 の体内動態の検討 .....	12
2-2-5. 血漿中薬物濃度の測定 .....	12
2-2-6. 薬物動態学的パラメータの算出 .....	12
2-2-7. 統計解析 .....	13
第 3 節 結果 .....	13
2-3-1. 甲状腺摘出モデルラットの血漿中 T4 及び TSH 濃度 .....	13
2-3-2. 坐剤投与後の血漿中 T4 の体内動態 .....	13

第4節 考察 .....	17
第3章 院内製剤レボチロキシン坐剤の臨床評価 .....	19
第1節 序論 .....	19
第2節 方法 .....	19
3-2-1. 試料 .....	19
3-2-2. 坐剤の調製 .....	19
3-2-2-1. LT4 坐剤の調製 .....	19
3-2-2-2. LT4-G 坐剤の調製 .....	19
3-2-3. LT4 坐剤の臨床研究 .....	19
3-2-3-1. 対象患者 .....	19
3-2-3-2. プロトコール .....	20
3-2-4. LT4-G 坐剤を使用した症例についての検討 .....	20
3-2-5. 統計解析 .....	21
第3節 結果 .....	21
3-3-1. LT4 坐剤の臨床評価 .....	21
3-3-2. LT4-G 坐剤の症例 .....	22
第4節 考察 .....	23
総括 .....	25
謝辞 .....	27
参考文献 .....	28

## 緒論

医療現場における薬物治療では、患者の病態やニーズの多様性に対して市販の製剤では十分に対応できない場合が数多く存在する。すなわち、現状で市販されている医薬品の用法・用量や剤形、また適応症などでは、必ずしも全ての患者に対応できず、個々の患者の病態やニーズにあわせた治療オプションが必要となる場合がある。そこで、市販の製剤では対応できない患者に対し、薬剤師は医師との協議のもと院内製剤を調製し、それらの患者の状況に合わせたテーラーメイド医療を行っている<sup>1-3)</sup>。

院内製剤は病院で独自に調製される製剤のことであり<sup>4-7)</sup>、より具体的には、①治療、診断において必要とされているにもかかわらず市販品がないあるいは製造中止などの理由により調製する製剤、②市販品はあるが必要な剤形、濃度、容量などがいないために調製する製剤、③物理化学的に安定性に問題があるため用時調製の必要な製剤、④調剤の迅速化や効率化のための院内約束処方あるいは倍散などによりあらかじめ調製する製剤、⑤文献や学会などで発表された情報を元に調製する製剤、と定義することができる<sup>8)</sup>。院内製剤は製薬企業が製造する製剤のような厳密な臨床試験を行わず、医師からの要請に基づき、院内の手続きを経て、薬剤師が調製した製剤を迅速に臨床使用することが可能であることが特徴である。

このような院内製剤を臨床使用するにあたり、薬剤師は医師とともに有効性や安全性について評価を行っている。さらに必要に応じて、院内製剤の製剤的改良を行い、その臨床評価を行っている。このことは情報量が少なく、また未解明な部分の多い院内製剤を安心・安全かつ効率的に医療現場で使用するうえで必要であり、そこに薬剤師が大きく貢献している。またこれら院内製剤の中には、無水エタノール注射剤やユーパスタ<sup>®</sup>など市販化に結び付いた医薬品も数多く存在し、その数は1990年以降でも30製剤以上である<sup>8)</sup>。

ただし、院内製剤には課題もいくつか存在する。院内製剤の物性評価や臨床評価は重要であることは認識されていても、そのような評価が十分に行われていないのが現状である。特に物性試験においては、病院施設内に物性を測定できる機器などがなく、日本薬局方に記載された試験法を行えないことも多い。具体例を挙げると、院内製剤の使用期限に関してデータに基づき使用期限を設定している製剤は、539品目中で4.5%のみであると報告されている<sup>9)</sup>。よって、企業や大学と連携をはかるなどして、院内製剤の製剤学的な評価を行うことが重要である。

亀田メディカルセンター(千葉県鴨川市)では、登録されている院内製剤の数は約100種類あり、そのうち50~60種類は現在でも調製を行っている。院内製剤をある一定の品質を保証する上でも、調製手順書を作成し、それに従い調製や鑑査することが重要である。そのため、当院においても、これらの手順に従い院内製剤を調製することで、院内製剤の品質を確保やリスクマネジメントの実施に努めている。本研究では院内製剤の中で、レボチロキシシン(LT4)坐剤に着目した。LT4坐剤は経口投与ができない甲状腺機能低下症患者に対するレボチロキシシン経口製剤の代替製剤として、2007年に当院内内分泌科より依頼があり、院内製剤として調製することとなった。レボチロキシシン坐剤の処方は「病院薬局製剤事例集」<sup>10)</sup>に紹介されており、いくつかの施設での使用実績がある院内製剤である<sup>11,12)</sup>。

甲状腺機能低下症は様々な要因により甲状腺ホルモンの作用不足に陥った状態と定義される。甲状腺ホルモンは蛋白合成や代謝を調節する重要なホルモンであり、ヨウ素 4 分子を含むチロキシン (T4) とヨウ素 3 分子を含むトリヨードチロキシン (T3) である (Fig.1)<sup>13-16)</sup>。甲状腺で合成される甲状腺のほとんどは T4 であり、組織内で脱ヨード酵素の働きで、T4 から T3 に変化することにより作用を発揮する。さらに血中 T3 と T4 は下垂体へのネガティブフィードバック機構により甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌を抑制する。このことにより、血液中ホルモン濃度の恒常性が保たれている<sup>13-16)</sup>。

甲状腺機能低下症患者では、遊離 T3 (FT3) および遊離 T4 (FT4) の低下ならびに甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇を示す。また臨床所見として、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、嚙声等の症状を呈することが多い<sup>17-20)</sup>。また、生命を脅かす合併症として粘液水腫性昏睡があり、通常は甲状腺機能低下症の経過が長い患者で生じる。その特徴には、極度の低体温を伴う昏睡、反射消失、痙攣発作、CO<sub>2</sub> 貯留を伴う呼吸抑制などが挙げられ、早急に治療しなければ死亡に至る恐れがある<sup>21)</sup>。

甲状腺機能低下症の原因の 90% 以上は、細胞性あるいは抗体による甲状腺組織の障害に起因する慢性甲状腺炎 (橋本病) である<sup>22-24)</sup>。そのほかに甲状腺摘出術、放射性ヨード治療、放射線治療が甲状腺機能低下症の原因として知られている。加えて、甲状腺機能低下症は男性よりも女性に多く見られ、その多くは甲状腺腫をとともなう<sup>25)</sup>。アメリカにおいて行われた疫学調査によると、甲状腺機能低下症患者は人口の 4.6% を占め、高齢者や白人やヒスパニックに高い割合で存在すると報告されている<sup>25)</sup>。

甲状腺機能低下症の治療においては、原因に関わらず、不足した甲状腺ホルモンの補充療法が基本となる。この場合、主としてレボチロキシンナトリウム水和物 (LT4) 製剤が選択される。

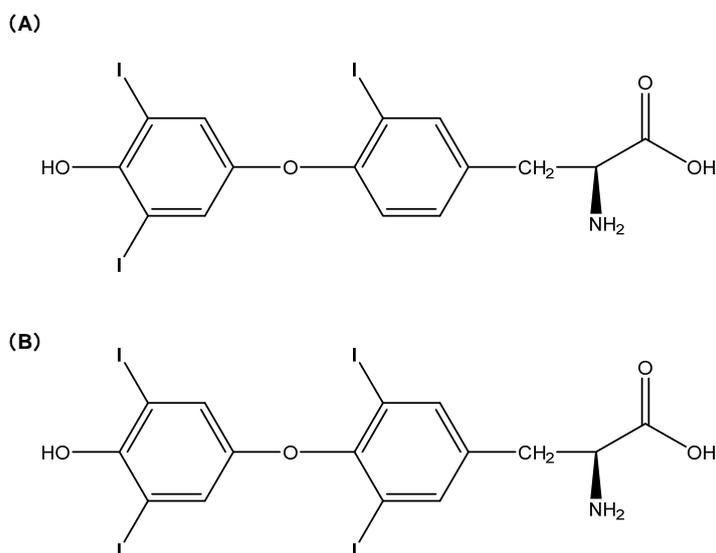


Fig. 1 Chemical structures of triiodothyronine (A) and levothyroxine (Monosodium O-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodyrosinate hydrate) (B) .

LT4 は甲状腺に含まれる L-チロキシンのナトリウム塩であり、チロキシンのより即効性でかつ効力も強い<sup>26)</sup>。LT4 経口製剤の生物学的利用能は 50～75 %であり、LT4 の半減期は 7 日と長いことから、1 日 1 回の治療によりおおよそ血中 T3 と T4 は一定になる<sup>27)</sup>。よって、LT4 製剤が主に選択される。甲状腺ホルモン補充療法では、LT4 製剤は低用量から開始し、用量は維持量に達するまで 6 週間毎に調節される。数ヶ月後、甲状腺ホルモンが正常化した段階では、受診は 2～3 ヶ月に 1 回とし、上記と同様の検査を行う。さらに、T4 が維持量に達したら、半年～1 年に 1 回上記の検査を行う<sup>28,29)</sup>。

LT4 製剤は海外では LT4 の経口製剤の他に注射剤が臨床適用されているが、日本では経口製剤(錠剤あるいは散剤)のみが使用可能であり、その他の市販製剤が存在しない<sup>11,12)</sup>。このようにわが国では従って、甲状腺機能低下症の患者に対して LT4 製剤を経口投与できない場合や、経口投与が可能であったとしても吸収不良が認められる場合などは、その治療に支障を来すことになる<sup>12)</sup>。経口摂取が困難になる原因はいくつかあるが、舌や喉頭・咽頭、甲状腺の腫瘍などによる上部消化管の外科的手術は、甲状腺機能低下と経口摂取不能が同時に引き起こされる例である<sup>12,30,31)</sup>。さらに高齢者ほど甲状腺機能低下症を発症しやすいが、年齢も経口摂取が不可となる要因として挙げられる<sup>32,33)</sup>。経口摂取不能患者に対して LT4 を投与する場合、一般に経口製剤の経管投与が選択される。経口剤を粉碎または溶解して経管投与することは簡便な方法であるが、経管投与ではチューブの閉塞や、投与に多量の水分が必要であるなどの欠点が存在する。また、わが国では一部の施設で院内製剤として注射剤を調製し投与することが行われる<sup>10)</sup>。注射剤として LT4 を投与する場合には吸収過程が存在しないため、確実に作用を得ることができる。一方、注射剤は投与部位の痛みを生じるなど患者への侵襲性が高く、また在宅治療で用いるのは難しい。それらに比べ坐剤では、経管投与でのチューブ閉塞や多量の水が不要であること、注射剤に比べ非侵襲的で、無菌調製の必要がなく簡便に調製できるという利点を有する。さらに坐剤は薬物が門脈系に入る割合が低く初回通過効果を受けにくいこと、消化管の pH や消化酵素の影響を受けにくいこと、消化管障害が少なく嘔吐を伴う場合に有効であること、などの特徴をもつ剤形である<sup>34,35)</sup>。加えて、坐剤は患者自身や介護者が在宅において使用できるという大きな利点があり、今後の在宅医療の進展に伴い、さらにそのニーズが増すと考えられる。

このように甲状腺機能低下症治療に対する院内製剤 LT4 坐剤の貢献は大きく、医療現場からのニーズは高いと考えられる。しかしながら、これまでに、LT4 坐剤に関する製剤試験についての結果は認められず、またその臨床効果や体内動態を評価した報告もほとんどないのが現状である。そこで本研究では、LT4 坐剤を院内製剤として調製し、その臨床効果を評価することを目的とした。まず LT4 坐剤の臨床使用上での品質を保証するために製剤学的検討を行った。次に甲状腺摘出モデルラットにおいて LT4 坐剤の体内動態を経口投与と比較した。さらに甲状腺機能低下症患者で LT4 坐剤を投与した患者における臨床効果を検討した。

## 第 1 章 院内製剤レボチロキシン坐剤の調製

### 第 1 節 序論

医薬品の開発技術が飛躍的に進歩し、切れ味の鋭い新薬をはじめ、多くの薬剤が治療の場に供給されている。しかし、実際の医療現場では患者の病態に応じて多種多様なニーズが存在するために、医薬品だけでは対応が十分ではない。そこで院内製剤が市販品とその医療現場の溝を穴埋めすべく、貢献してきた<sup>4-8)</sup>。また院内製剤は薬事法に規定されている製薬企業の製造する医薬品とは区別されており、薬事法に基づく医薬品の製造業の許可などは必要としないため、迅速に対応できるメリットがある<sup>8)</sup>。

しかし一方では、院内製剤の品質保証に関する管理体制が不十分であることも多く、製剤試験の未実施であったり、安定性データに基づく使用期限の設定がなされていなかったりなど、様々な課題が存在しているのが現状である<sup>9)</sup>。2012 年に日本病院薬剤師会では安全で安心かつ適正な院内製剤の調製および使用を図ることを目的として、「院内製剤の調製および使用に関する指針」を作成した<sup>36)</sup>。このように院内製剤を取り巻く環境の変化へ対応すべく、院内製剤の品質、有効性および安全性を確保し、かつ適切に管理される必要が強く求められている。

経口摂取できない患者における甲状腺機能低下症の治療を目的とした院内製剤として、かつては乾燥甲状腺末を用いた坐剤が使用されていた<sup>11,12)</sup>。しかし、乾燥甲状腺末は食用獣の甲状腺を乾燥し粉末にしたものであるため、T4/T3 含有比が 3~5 と一定でないことから<sup>37)</sup>、合成品で効力が一定である経口 LT4 製剤が市販されるようになると、LT4 を用いた院内製剤が調製されるようになった。平成 19 年 10 月の時点で全国の 250 床以上の病院を対象に院内で調製している製剤について調査した「病院薬局製剤事例集」によると、乾燥甲状腺末あるいは LT4 を用いた院内製剤の坐剤は少なくとも 9 施設での使用実績が報告されている<sup>10)</sup>。しかしながらこれらの製剤に関して製剤学的試験が具体的に示された報告はない。

そこで本章では LT4 坐剤の臨床使用上での品質を保証するために製剤学的検討として、坐剤中の LT4 含量測定、坐剤の保存による LT4 安定性試験、坐剤の各部位における LT4 の分布試験、ならびに示査走査熱量試験を行った。さらに「病院薬局製剤事例集」記載の LT4 坐剤の基本処方では LT4 経口剤を粉碎し基剤に混合するのみで坐剤としている。今回その調製法に加えて、LT4 の坐剤基剤への溶解性と分散性の向上を目的に、錠剤粉碎物をグリセリンと混合し基剤に添加した坐剤 (LT4-G 坐剤) を調製し、LT4 坐剤と比較検討を行った。

### 第 2 節 実験方法

#### 1-2-1. 試料

試薬であるレボチロキシンナトリウムは和光純薬(大阪)より購入した。LT4 錠はあすか製薬(チラーヂン S 錠 75 µg、東京)より購入した。坐剤の基剤としては、ハードファットであるウイテ

プゾール H-15 およびウイテプゾール E-75 (ホスコ H-15 およびホスコ E-75、丸石製薬、大阪) を用いた。グリセリンは丸石製薬(グリセリン「マルイシ」、大阪)から購入した。その他の試薬類は、すべて特級品を使用した。

## 1-2-2. 調製

### 1-2-2-1. LT4 坐剤の調製

LT4 坐剤(院内表示量 75 µg)の調製は以下の方法で行った。チラーヂン S 錠(75 µg 錠、17 錠)を加温(約 50°C)約した乳鉢内で飛散しないように粉碎した。そこにホスコ H-15 及びホスコ E-75 を各 8.0 g ずつ加え、熔融後乳棒を用いて懸濁させた。その後、注射用シリンジを用いてプラスチック製坐剤コンテナ(丸石製薬、大阪)に 1 個あたり 1.35 g となるように分注し、室温で放冷固化した。坐剤コンテナは、先端部(肛門に挿入する側)を下方に末端部を上方にして直立させ、末端部から熔融した坐剤基剤を流し込んだ。最後に坐剤コンテナ末端部の開口部にビニールテープを用いて封をし、冷所で保存した。

### 1-2-2-2. LT4-G 坐剤の調製

LT4-G 坐剤(院内表示量 75 µg)の調製は以下の方法で行った。チラーヂン S 錠(75 µg、17 錠)を乳鉢で粉碎し、その中より 1.6 g を 50 mL 遠心管に入れた。グリセリン 4.0 mL を加え、ボルテックスミキサーを用いてよく攪拌し、錠剤粉末を分散させた後、10 分間超音波処理(ソニケート)を行った。さらに、ホスコ H-15 及びホスコ E-75 各 8.0 g を加え、50°C の水浴上で加温し、基剤を熔融させた。熔融後、ボルテックスミキサーでよく攪拌し、坐剤コンテナに 1 個あたり 1.35 g となるように分注し、室温で放冷固化した。分注および保存は、1-2-2-1 と同様に行った。

## 1-2-3. 坐剤中の LT4 含量の測定

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤中の含量測定は、1 測定に対し 10 個の坐剤を用い、1-2-6 の方法に従い HPLC により測定した。

## 1-2-4. 坐剤の保存による LT4 含量の変化

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤を冷蔵庫内(4 °C)条件下において 3 ヶ月間保存した。試料測定は 0、1、2 および 3 ヶ月に行った。また LT4 含量の測定は、1 測定につき 5 個の坐剤を用いて、1-2-6 の方法に従い HPLC により測定した。

## 1-2-5. 坐剤の各部位における LT4 の分布

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤を肛門に挿入する側から 3 分割(先端部、中間部、末端部)した。各部位における LT4 含量は 1-2-6 の方法に従い HPLC により測定した。

## 1-2-6 HPLC による坐剤中 LT4 含量の測定

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤中の LT4 含量の測定は HPLC により行った。坐剤を予め 50°C に加温したメタノール:水(1:1)溶液 50 mL で溶解させた。溶解後、攪拌し、超音波処理を 20

分行った。1 時間冷却後、遠心を行い、上清をマイレクスフィルター (Millex-LG, 0.20  $\mu\text{m}$ , Millipore, Billerica, MA, USA) で濾過し、20  $\mu\text{L}$  を HPLC 用試料とした。

HPLC 装置は LC-20 HPLC システム(島津製作所製、京都)を使用した。分離カラムは CAPCELL PAK C18 (150 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 資生堂、東京)を使用した。カラム温度は 40  $^{\circ}\text{C}$ とした。移動相は 0.1 % ギ酸、アセトニトリル(40 : 60)を用い、測定時間を 7 分とした。流速は 1.0 mL/min とした。検出器の UV 波長は 236 nm で測定した。

#### 1-2-7. 示差走査熱量測定

LT4 坐剤、LT4-G 坐剤および坐剤基剤であるホスコ H-15(ウイテプゾール)について、それらの融解温度を調べる目的で、示差走査熱量測定(Differential Scanning Calorimetry, DSC)を行った。DSC は Exstar7000 シリーズ DSC7020(エスアイアイ・ナノテクノロジー、東京)を用い、昇温速度 5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 、窒素ガス流量 40 mL/min の条件で測定した。

#### 1-2-8. 統計解析

データは平均値  $\pm$  標準偏差で表示した。統計解析には統計解析は GraphPad Prism software (version 5.0; GraphPad, San Diego, CA, USA)を用いて行った。

### 第 3 節 結果

#### 1-3-1. 坐剤中の LT4 含量の測定

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤の含量は、表示量のそれぞれ 107 %および 99.5 %であった。また変動係数(CV 値)はそれぞれ 6.37 %および 5.82 %であった(Table 1)。

#### 1-3-2. 安定性試験

LT4 坐剤および LT4-G 坐剤ともに 4 $^{\circ}\text{C}$ の保存により若干の LT4 含量の低下が認められたが、保存 3 ヶ月後における坐剤中の LT4 含量はそれぞれ 90.0  $\pm$  1.7 %および 93.8  $\pm$  5.9 %であった (Fig. 2)。

Table 1 Contents of levothyroxine (LT4) in LT4 suppository and LT4-G suppository

	Content of LT4		
	Mean (%)	SD	CV (%)
LT4 suppository	107	6.80	6.37
LT4-G suppository	99.5	5.79	5.82

(n = 10)

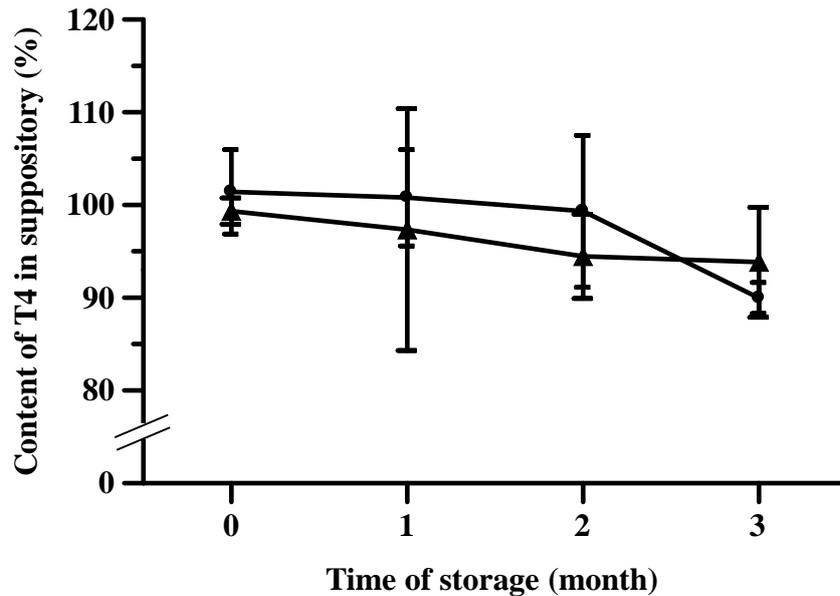


Fig. 2 Contents of LT4 in LT4 suppository (●) and LT4-G suppository (▲) after 3 months storage in 4 °C. Date represent mean  $\pm$  SD (n = 4 ~ 5).

#### 1-3-3. 坐剤の各部位におけるLT4の分布

坐剤の肛門挿入部から均等な長さで3分割したLT4坐剤およびLT4-G坐剤について、先端部(Tip)、中間部(Middle)および末端部(End)におけるLT4含量を測定した。LT4坐剤のLT4含量は、先端部では122%、中間部では77.9%、末端部では検出限界以下と、先端部から末端になるに従い著しく含量は低下した。LT4-G坐剤のLT4含量は、いずれの部位において87.6~92.2%を示した(Fig. 3)。

#### 1-3-4. 示差走査熱量測定

LT4坐剤、LT4-G坐剤および坐剤基剤であるホスコ H-15(ウイテプゾール)について、DSCを行ったところ、LT4坐剤では36.6 °C、LT4-G坐剤では36.7 °Cに吸熱ピークが認められた。坐剤基剤のホスコ H-15では35.5 °Cにピークが認められた(Fig. 4)。

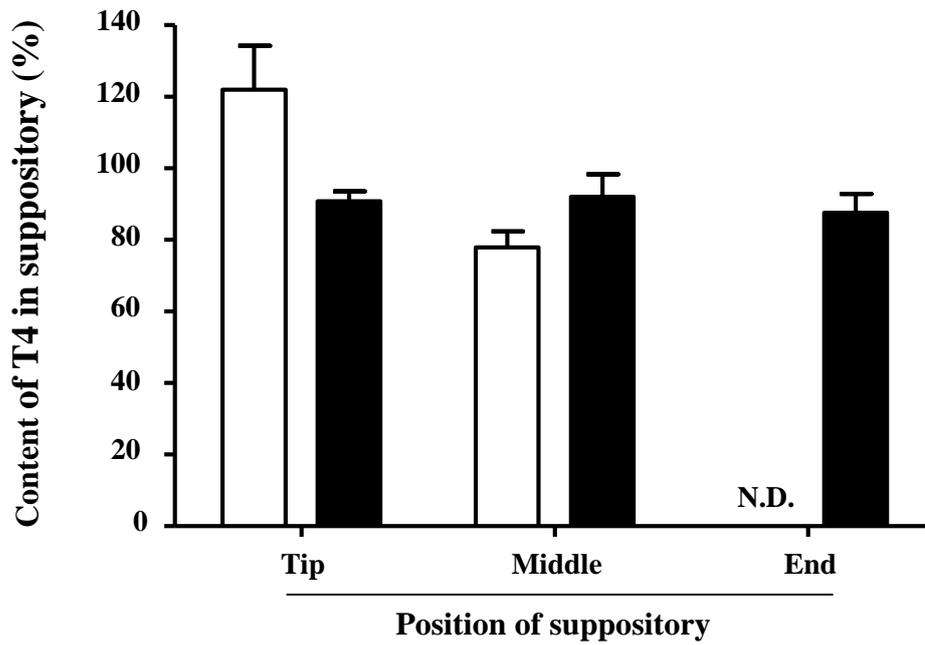


Fig. 3 Contents of LT4 in each position (tip, middle, end) of LT4 suppository (□) and LT4-G suppository (■). Data represent mean  $\pm$  SD (n = 4). N.D.: not detected.

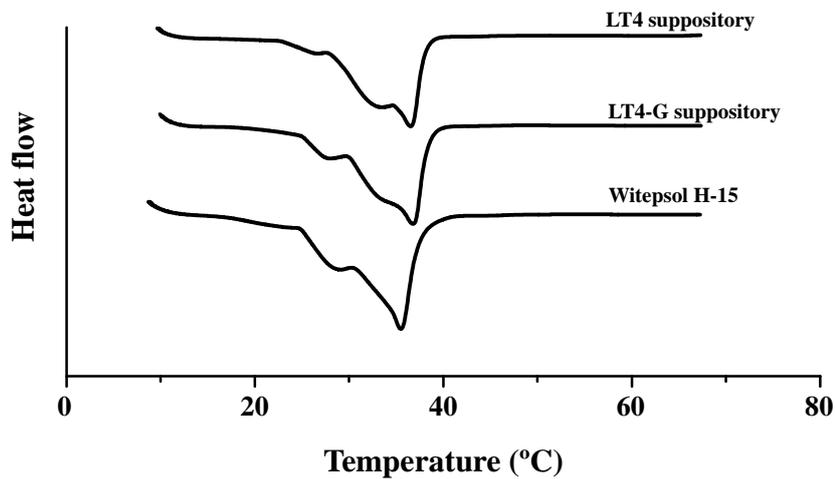


Fig. 4 Differential scanning calorimetry curves of LT4 suppository, LT4-G suppository and Witepsol H-15.

## 第4節 考察

院内製剤は刻々と変化する医療現場のニーズに迅速に対応できるメリットを持っている。一方、有効性や安全性が必ずしも明確にされておらず、データに基づく使用期限の設定もほとんど行われていないのが現状である<sup>9)</sup>。このように院内製剤について、品質、有効性および安全性を確保することが求められている。本章ではLT4坐剤およびLT4-G坐剤の調製を行い、それらの臨床使用上での品質を保証するために製剤学的検討を行った。

以前からLT4坐剤は院内製剤として使用されており、その調製法はLT4の錠剤を粉砕し坐剤基剤に混合、成型するという単純なものであった<sup>10)</sup>。今回その調製法に加えて、LT4坐剤の基剤への溶解性と分散性向上を目的に、錠剤粉砕物をグリセリンと混合し基剤に添加したLT4-G坐剤を調製した。LT4坐剤およびLT4-G坐剤の含量は、表示量のそれぞれ107%および99.5%であった。またCV値はLT4坐剤では6.37%であったのに対し、LT4-G坐剤では5.82%と低値を示した。LT4-G坐剤では、錠剤粉砕物をグリセリン中でソニケートを行っている。この操作により錠剤粉砕物中のLT4がグリセリンに分散あるいは溶解し、坐剤基剤中で良好に分散すると考えられる。そのためLT4-G坐剤ではLT4坐剤に比べ製剤間のばらつきを小さくすることができたと考えられる。

一般に坐剤は調製、院内あるいは患者の自宅等では冷蔵庫内で保存される。そこで調製後3ヶ月まで4℃での保存安定性を検討した。その結果、調製後3ヶ月まで4℃での安定性が確保されており、これらの結果から、当院においてLT4坐剤の保存期間は調製後3ヶ月とすることとした。院内製剤は薬事法に規定されている医薬品とは区別されており、薬事法に基づく医薬品の製造業の許可など必要はないとは言うものの、最低限含量と保存性の保証は必要であろう。実際に病院薬剤師会の指針では新たに院内製剤を3つのクラスに分類し、①調剤の準備を目的とするもの、②医療に用いるが患者の治療・診断目的ではないもの、③患者の治療・診断を目的とするものに大別し、かつ人体にとってのリスクを考慮したものになっている<sup>36)</sup>。この背景には多種多様な医療のニーズに対応するには、安心・安全かつ適正な院内製剤の調製および使用が必要とされており、今後より厳密な品質保証が求められると考えられる。

坐剤は用量調節を目的として分割投与するケースが多い。実際、LT4経口製剤を投与中の患者においても、市販の経口製剤の規格量以外の投与量で治療されている場合が少なからず存在する。このような患者に対しては、経口投与が可能な場合では市販の散剤や錠剤の粉砕により対応できるが、坐剤の場合では分割投与が必要となる。そのため、LT4坐剤及びLT4-G坐剤中のLT4含量分布を検討した。LT4坐剤において、LT4含量は挿入部に最も近い先端部で最も高く、挿入部から最も離れた末端部において極めて低濃度(検出限界以下)であり、同一の坐剤でも部位によりLT4含量の偏りが認められた。坐剤の調製では末端部を上にして坐剤基剤を固化させる。LT4坐剤では坐剤基剤に分散させた錠剤粉末が、基剤が固化するまでにある程度沈殿するため、先端部の含量が低下したと推察される。一方で、LT4-G坐剤においては、いずれの部位においてもLT4含量は大きな差が認められなかった。これは、先に述べたようにグリセリンを添加したことにより、錠剤中のLT4がグリセリンに分散・

溶解し、基剤中に均等に分布したためと考えられる。これより臨床上、LT4 坐剤の分割投与は不可能であることが示唆された。一方、坐剤から LT4-G 坐剤への改良は患者への分割投与を可能にすると期待できる。

本研究では、含量試験などの試験に加えて坐剤の DSC 分析を行った。DSC 分析の結果から、ウイテプゾールは 36.5 °C 付近の温度で融解することが分かった。さらに LT4 坐剤および LT4-G 坐剤においても DSC の吸熱ピークに大きな変動は認められず、36.5 °C 付近の温度で融解した。この温度は、室温で取り使いかつ直腸内で融解するという坐剤の特性上適切だと考えられる。

以上、本章の結果、LT4 坐剤および LT4-G 坐剤は臨床使用上、問題ない品質を有すると考えられた。そこで次章以降では、本研究で開発した製剤を用いて、薬物動態試験および臨床効果の検討を行った。

## 第2章 甲状腺摘出ラットを用いたレボチロキシン坐剤の体内動態

### 第1節 序論

一般に、ある新規の製剤が既存の薬剤と治療学的に同等性であることを担保するために、両剤投与後の体内動態、すなわち最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) や血中濃度時間曲線下面積 (AUC) が近似することが求められている<sup>38-40)</sup>。第1章において院内製剤 LT4 坐剤および LT4-G 坐剤の調製を行い、その製剤学的な特性および品質について明らかにした。しかし、LT4 坐剤について、その体内動態を評価した報告はない。

LT4 は甲状腺ホルモンとして体内に存在するため、正常の動物や健康なヒトに LT4 を投与しても生理的に存在する T4 と区別できない。さらに生理的に甲状腺ホルモンである LT4 は、そのほとんどが甲状腺に蓄積される。そのため、甲状腺が生体内に存在したままである場合、体外から投与したレボチロキシンのほとんどは甲状腺に蓄積されるため、投与前後の血漿中濃度の差異はわずかである。そのため LT4 の体内動態を検討する試験では、放射性同位元素で標識した LT4 を用いるか<sup>41)</sup>、甲状腺機能低下症患者あるいは甲状腺機能が低下したモデル動物を用いる方法が用いられる<sup>42,43)</sup>。これまでにラットの甲状腺を摘出し、放射性ヨード製剤や LT4 製剤を静脈内投与あるいは経口投与をした報告はあるが、このようなモデル動物を用いて LT4 坐剤を直腸内投与した報告はなされていない。

そこで本章では第1章で調製した LT4 坐剤および LT4-G 坐剤の体内動態を明らかにすることを目的とした。すなわち、ヒトでの甲状腺機能低下症の病態モデルとして、甲状腺摘出モデルラットを作製し、ラットに投与できるようなサイズに調製した LT4 坐剤および LT4-G 坐剤を直腸内投与し、その体内動態を LT4 の経口投与と比較検討した。また、LT4 錠剤の粉碎物の代わりに LT4 原末から調製した坐剤 (LT4B-G 坐剤) も同様に検討した。

### 第2節 実験方法

#### 2-2-1. 試料

日本薬局方の LT4 原末 (レボチロキシンナトリウム) はサンド (東京) より提供された。その他の試料は、1-2-1. と同様のものを使用した。

#### 2-2-2. 坐剤の調製

##### 2-2-2-1. LT4 坐剤の調製

LT4 坐剤の調製は 1-2-2-1 に準じて行った。ただし、坐剤の成型は、坐剤コンテナを用いず、ラットに投与できる大きさにするためにプラスチックチューブ (直径 0.5 cm) を用いた。

##### 2-2-2-2. LT4-G 坐剤の調製

LT4-G 坐剤の調製は、1-2-2-2 に準じて行った。ただし、坐剤の成型は、坐剤コンテナを用いず、ラットに投与できる大きさにするためにプラスチックチューブ (直径 0.5 cm) を用いた。

### 2-2-2-3. LT4B-G 坐剤の調製

LT4B-G 坐剤の調製は LT4 原末を用いて、1-2-2-2.に記載した LT4-G 坐剤の調製法に従って行った。坐剤の成型は、市販のプラスチックチューブ(直径 0.5 cm)を用いた。坐剤成型後は常温にて半日放置後、冷蔵庫で保存した。

### 2-2-3. 甲状腺摘出モデルラットの作成

4~6 週齢の SD 系雄性ラット(日本エスエルシー、静岡)は実験動物用餌(CE-2、日本クリア、東京)と水を自由に与えて、温度や湿度が管理された部屋で明暗 12 時間のサイクルのもと飼育した。動物実験は静岡県立大学動物実験委員会の承認のもと、実施した。

ラットをペントバルビタール麻酔下にて、正中線で皮膚を切開した。その下に 1 対の顎下腺とリンパ節が現れ、左右に分けた。顎下腺を左右に分けると筋層が現れるので、これを縦に切開し、気管と付着した 1 対の甲状腺が現れる。甲状腺峡部をピンセットで左右に分け、甲状腺の最後端をピンセットで掴み、気管から引きはがした。両甲状腺の摘出が終了したら、筋肉層を縫合糸を用いて縫合し、さらに皮膚も縫合した。甲状腺摘出後約 2 週間後(6~8 週齢に相当)に頸静脈より採血を行い、血漿 T4 濃度および TSH 濃度それぞれ 20 ng/mL 以下かつ 15 ng/mL 以上のラットを、甲状腺摘出 2~4 週後(生後 8~12 週齢に相当)に実験に使用した。

### 2-2-4. T4 の体内動態の検討

甲状腺摘出ラットに LT4 水溶液 (30 µg/kg)を経口投与した。直腸内投与は、ラットをエチルエーテルにて麻酔下で、LT4 坐剤、LT4-G および LT4B-G (30 µg/kg)を直腸内に挿入した。その後肛門を縫合し、投与 10 時間後に縫合を取り除いた。LT4 水溶液または坐剤を投与前および投与 1, 3, 6, 10, 24, 48, 72, 168 時間後に頸静脈から血液を採取した。血液は遠心分離によって血漿成分に分離し、T4 濃度を測定するまでは-20°Cで保管した。

### 2-2-5. 血漿中薬物濃度の測定

血漿中の T4 濃度は LC/MS を用いて測定した。血漿サンプル 50 µL に内標準物質として 50 µL ピンドロール(100 ng/mL)を添加し、0.1 % ギ酸 500 µL を加えた。3000 rpm で 10 分間遠心分離を行った後、その上澄み液を固相抽出カートリッジ(OASIS HLB 96-well µ-Elution Plate; Waters, Milford, MA, USA)により処理した。固相抽出カートリッジから溶出液(10 µL)を LC/MS に注入した。

液体クロマトグラフィーは分析用カラム(シンメトリー-C<sub>18</sub>; 5 µm, 2.1 mm × 150 mm, Waters)、移動相は 0.1 % ギ酸:アセトニトリル=60:40 を用い、流速は 0.2 mL/min に設定した。質量分析法(Micromas ZQ, Waters)は T4(m/z, 777)、ピンドロール(m/z, 249)を陽イオンモードで操作した。本定量における検出限界は 1 ng/mL、変動係数は 7.0 %未満であった。

### 2-2-6. 薬物動態学的パラメータの算出

薬物動態学的パラメータは各採血時刻における血漿中 T4 濃度の投与前値からの差を算出し、それらの値についてノンコンパートメント解析法により算出した。すなわち C<sub>max</sub> および T<sub>max</sub> は

実測値から算出した。AUCは0から168時間までの血漿中T4濃度から台形法により求めた。相対的バイオアベイラビリティは、坐剤投与後のAUCと経口投与後のAUCとの比から算出した。

#### 2-2-7. 統計解析

データは平均値±標準偏差で表示した。統計解析には統計解析は GraphPad Prism software (version 5.0; GraphPad, San Diego, CA, USA)を用いて行った。投与群間の薬物動態学的パラメータの統計学的有意差の判定は、t検定により行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

### 第3節 結果

#### 2-3-1 甲状腺摘出モデルラットの血漿中T4及びTSH濃度

モデルラットを作製するにあたり甲状腺摘出前と摘出後2週間後におけるラットの体重、血漿中T4濃度およびTSH濃度を示した(Table 2)。血漿中T4濃度は甲状腺摘出前に比べ摘出後には80%有意に減少した。血漿中TSH濃度は甲状腺摘出により17倍有意に上昇した。さらに、血漿中T4濃度およびTSH濃度の間には有意な( $P < 0.001$ )相関が認められた(Fig. 6)。

#### 2-3-2. 坐剤投与後の血漿中T4の体内動態

甲状腺摘出ラットにおいて、経口投与後の血漿中T4濃度の平均値は投与後24時間で最高値を示した(Fig. 7A)。LT4坐剤投与後の血漿中T4濃度の平均値は10時間において最

Table 2 Body weight and plasma concentration of thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) of rats before and 2 week after thyroidectomy.

	Before thyroidectomy	After thyroidectomy
Age of rats (week)	4–6	8–11
Body weight (g)	184 ± 19	233 ± 23***
T4 (ng/mL)	59.9 ± 5.4	12.2 ± 13.5**
TSH (ng/mL)	1.30 ± 0.32	22.6 ± 1.2***

Value are mean ± S.D. (n = 6).

\*\*significant difference ( $P < 0.01$ ) compared to the value before thyroidectomy.

\*\*\*significant difference ( $P < 0.001$ ) compared to the value before thyroidectomy.

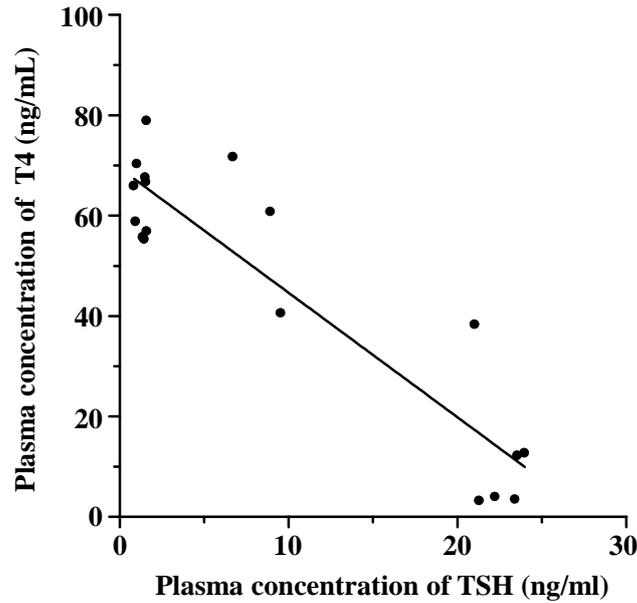


Fig. 6 Correlation between concentrations of thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) in plasma of rats before and after thyroidectomy.

Each point represents the value for each rat. The points fit to the linear equation ( $r = 0.917$ ,  $P < 0.001$ ).

高値を示した。また LT4-G 坐剤および LT4B-G 坐剤投与後では 24 時間において最高値を示した (Fig. 7B)。体外より投与した LT4 の影響を明らかにするために、それぞれのラットにおいて血漿中 T4 濃度の投与前値からの差を算出した。Fig. 8 に経口および坐剤投与後の血漿中 T4 濃度の投与前値からの差の推移を示した。血漿中 T4 濃度の推移と近似した。Fig. 8 に示した推移より、薬物動態学的パラメータを算出したところ、LT4 坐剤投与時の  $C_{max}$  は経口投与に比べ 71 % 有意に低値を示した (Table 3)。同様に、AUC においても LT4 坐剤は経口投与に比べ 65 % 低値を示した。LT4-G 坐剤および LT4B-G 坐剤投与後における  $C_{max}$  および AUC は LT4 坐剤に比べ高値である傾向を示し、LT4 坐剤に比べ  $C_{max}$  はそれぞれ 1.3 倍および 1.7 倍、AUC はそれぞれ 1.2 倍および 1.5 倍であった。

LT4 坐剤、LT4-G 坐剤および LT4B-G 坐剤の経口投与との相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 35.5 %、41.7 % および 52.8 % であった。なお  $T_{max}$  にはいずれの投与群においても有意な差異は認められなかった。

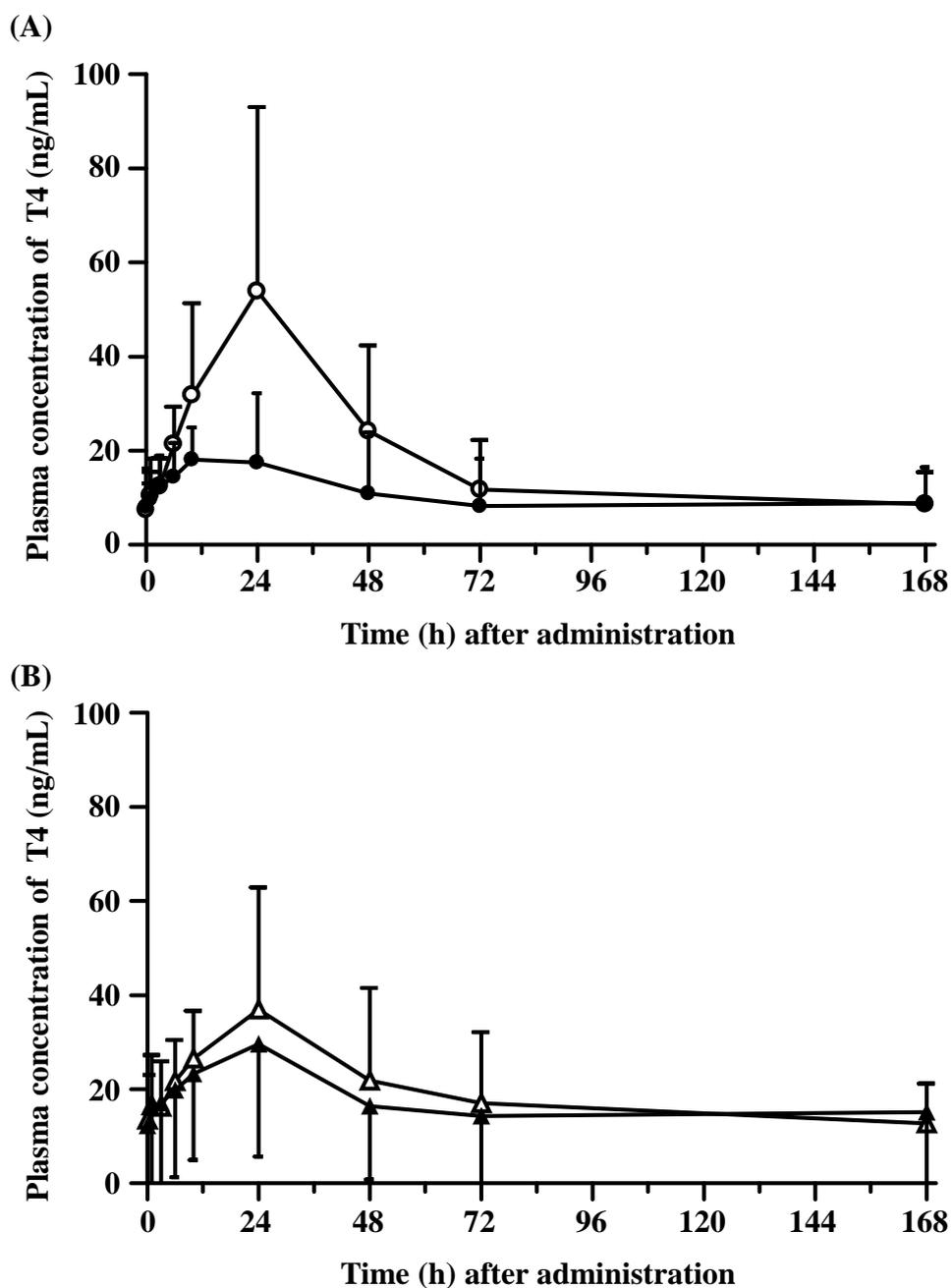


Fig. 7 Plasma concentration of thyroxine (T4) after oral administration of levothyroxine (LT4) solution (○) and rectal administration of LT4 suppository (●) (A), and after rectal administrations of LT4-G (▲) and LT4B-G (△) suppositories (B) in thyroidectomized rats.

Each point represents mean  $\pm$  S.D. (n = 4 ~ 6).

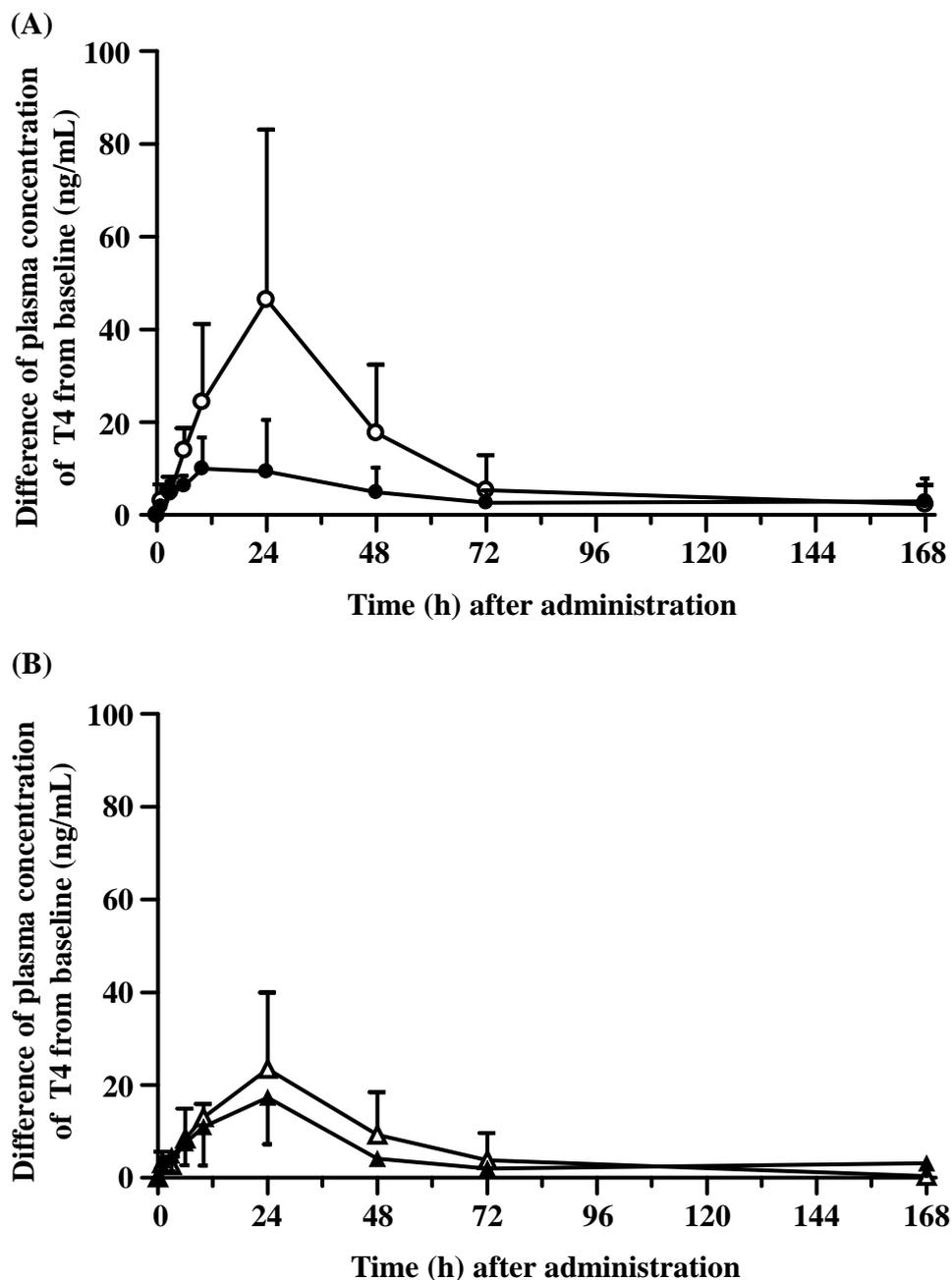


Fig. 8 Differences of plasma concentration of thyroxine (T4) from baseline (the values before administration) after oral administration of levothyroxine (LT4) solution (○) and rectal administration of LT4 suppository (●) (A), and after rectal administrations of LT4-G (▲) and LT4B-G (△) suppositories (B) in thyroidectomized rats.

Each point represents mean  $\pm$  S.D. (n = 4 ~ 6).

Table 3 Pharmacokinetic parameters of plasma thyroxine (T4) concentration from the baseline after oral administration of levothyroxine (LT4) solution and rectal administration of LT4, LT4-G and LT4B-G suppositories in thyroidectomized rats.

Pharmacokinetic parameters	Solution	Suppository		
		LT4	LT4-G	LT4B-G
T <sub>max</sub> (hr)	19.3 ± 7.23	14.8 ± 8.56	17.0 ± 8.08	16.8 ± 9.86
C <sub>max</sub> (ng/mL)	52.6 ± 28.1	15.3 ± 7.85*	19.2 ± 10.0	25.8 ± 13.9
AUC (hr·ng/mL)	2023 ± 1473	719 ± 557	844 ± 549	1068 ± 835
Relative bioavailability (%)	–	35.5	41.7	52.8

Value are mean ±S.D. (n = 4~6).

T<sub>max</sub>, time to the peak plasma concentration; C<sub>max</sub>, the peak plasma concentration; AUC, the area under the plasma concentration-time curve from 0 to 168 h after the administration.

\*significant difference (P<0.05) compared to the value in oral administration of LT4 solution.

#### 第4節 考察

これまでに T4 坐剤の体内動態を評価した報告はほとんどない。そこで本章では甲状腺摘出モデルラットにおける院内製剤 T4 坐剤の体内動態を検討した。

まず始めに甲状腺摘出モデルラットの作成を行った。ラットの甲状腺を摘出した後の血漿中 T4 濃度は減少し、摘出後 2 週間では 12 ng/mL であった。対照的に TSH は 23 ng/mL に上昇した。甲状腺摘出後の血漿中 T4 濃度は摘出前の濃度 (60 ng/mL) の 1/5 であり、甲状腺機能低下時のモデルとして適当だと考えられた。甲状腺が生体内に存在したままである場合、体外から投与したレボチロキシンのほとんどは甲状腺に蓄積されるため、投与前後の血漿中濃度の差異はわずかであると考えられる。しかし今回の検討では甲状腺を摘出したラットを用いているため、血漿中 T4 濃度の投与前値 (baseline) からの差は投与された T4 に由来すると考えられる。

甲状腺摘出ラットを用いて LT4 坐剤の直腸内投与を行ったところ、血漿中 T4 濃度は経口投与に比べて低く推移し、経口投与後と直腸内投与後の AUC の比である相対的バイオアベイラビリティは 34 %であった。従って、LT4 坐剤では錠剤に比べバイオアベイラビリティが低く、臨床効果は錠剤と同等ではなく、低下する可能性が考えられた。

LT4 は主として腸管 (主に空腸、回腸) で吸収され、その絶対的バイオアベイラビリティはおよそ 50~75 %である<sup>27)</sup>。LT4 の吸収は、受動的なメカニズムによるものとされている。一般に直腸からの薬物の吸収は、消化管上部とほとんど同じ機構だと考えられる。すなわち薬物の化学構造に従い、細胞内および細胞間の経路で直腸における消化管壁を通過するという受動的拡散によるものである。しかし、消化管上部とは異なり、直腸においては消化管壁の厚さや水分量が異なり、これらは薬物の吸収に影響を与える可能性がある。さらに直腸内投与では、少なくとも一部は肝臓による初回通過効果を回避できる。このように坐剤による直腸内投与は経口投与と必ずしも同じではない。これまでに経口剤と坐剤のバイオアベイラビリティを比較し

た報告では、その結果は薬物によって様々である。実際、経口投与時のバイオアベイラビリティが直腸内投与より高いという報告<sup>44,45)</sup>がある一方で、両者が同等である場合<sup>46)</sup>、あるいは坐剤の方がバイオアベイラビリティが高い<sup>47-49)</sup>という報告もある。さらに坐剤における吸収は製剤の処方(すなわち吸収促進剤やその他の添加剤の利用、薬物の粒子サイズなど)によって大きく影響を受ける。今後、LT4 の坐剤処方中に吸収促進剤を添加するなどのさらなる処方検討は大変興味深い。

本研究では、LT4 坐剤に加え、LT4-G 坐剤および LT4B-G 坐剤について検討した。LT4 坐剤を LT4-G 坐剤とすることで、バイオアベイラビリティは増加する傾向が認められ、LT4 原末から調製した LT4B-G 坐剤のバイオアベイラビリティと近似した値となった。LT4 坐剤は、単に錠剤を粉碎し基剤に混合しているのみであり、一方、LT4-G 坐剤では錠剤粉碎物をグリセリン中でソニケートしている。従って、LT4-G 坐剤では、直腸からの吸収律速となる膜透過において、疎水性の高いグリセリンに LT4 を分散させることで透過が促進され、吸収が改善されたものと考えられる。すなわち LT4-G 坐剤は LT4 坐剤に比較し、坐剤基剤中での分散性の向上や分割投与を可能にするだけでなく、体内への吸収性の改善し、その結果、臨床効果も増大することが期待できる。

近年になって、興味深いことに LT4 の膜輸送にトランスポーターが関与するという報告がなされている<sup>50-52)</sup>。T3 や T4 の輸送には有機アニオントランスポーター (organic anion transporting polypeptides, OATP) の 1A2, 1B3 および 1C1 が関与していることが報告されている<sup>50)</sup>。さらにモノカルボン酸トランスポーター (monocarboxylate transporter, MCT) の甲状腺ホルモン特異的なトランスポーターである MCT8 や MCT10 などが、T3 や T4 を高い選択性で取り込むトランスポーターであることが知られてきている<sup>51)</sup>。しかし、MCT8 は主に脳で発現しており、これらのトランスポーターが消化管で機能しているかについてはまだ明らかになっていない。従って、T4 の小腸すなわち上部消化管からの吸収にこれらのトランスポーターがどのぐらい寄与しているかについては今後の検討が必要だと考えられる。消化管に発現するトランスポーターの多くが小腸と直腸では発現量に差異があることから、今回 T4 の経口投与と直腸内投与後のバイオアベイラビリティに差異が生じる一つの要因である可能性がある。

本章では、甲状腺摘出モデルラットにおける院内製剤 T4 坐剤の体内動態を検討した。その結果、経口投与群に比べて LT4 坐剤ではバイオアベイラビリティが低値を示した。一方、LT4-G 坐剤投与後の AUC は LT4 坐剤に比べ改善する傾向が認められた。今後、坐剤処方中に吸収促進剤を添加するなどのさらなる処方検討により吸収性の良好な坐剤を開発できると期待される。

## 第3章 院内製剤レボチロキシン坐剤の臨床評価

### 第1節 序論

院内製剤は、多様なかつ刻々と変化する患者の病態やニーズに迅速に対応できるメリットを持つ。一方、有効性や安全性が必ずしも明確にされておらず、データに基づく使用期限の設定もほとんど行われていないという問題点がある。従って、このような院内製剤を臨床使用するにあたり、薬剤師は医師とともに有効性や安全性についての評価を行うことが重要となる。

第1章においてLT4およびLT4-G坐剤の調製を行い、その品質を保証するために製剤学的試験を行った。甲状腺ホルモン(乾燥甲状腺末やLT4)を主薬とする坐剤は「病院薬局製剤事例集」に記載されているようにいくつかの施設で使用されているが<sup>11)</sup>、それらの臨床効果を報告した例は少ない<sup>12, 13)</sup>。これまでに、乾燥甲状腺末を用いて調製した坐剤の投与量は、レボチロキシンナトリウムの錠剤の経口投与に比べて、約2倍量の投与量が必要であることを示した報告やLT4坐剤が血中甲状腺ホルモン濃度の低下を防ぎ得た甲状腺並びに副甲状腺合併切除をともなう食道全摘術を施行した症例報告がある程度である。

そこで本症では、第1章で調製したLT4坐剤を臨床使用した甲状腺機能低下症患者における臨床効果を明らかにするために、LT4の経口製剤投与時とLT4坐剤投与時のLT4投与量、ならびに甲状腺機能の検査値(FT3, FT4, TSH)を調査した。さらにLT4-G坐剤については、本坐剤を使用した症例について検討した。

### 第2節 方法

#### 3-2-1 試料

LT4の経口製剤として、チラーヂンS錠(あすか製薬、東京)あるいはレボチロキシンNa錠「サンド」(サンド、東京)から購入し用いた。

#### 3-2-2 坐剤の調製

##### 3-2-2-1 LT4坐剤の調製

第1章の調製方法に準拠した。

##### 3-2-2-2 LT4-G坐剤の調製

第1章の調製方法に準拠した。

#### 3-2-3. LT4坐剤の臨床研究

##### 3-2-3-1 対象患者

2007～2013年に亀田メディカルセンターにおいて甲状腺機能低下症と診断された6名の患者を対象とした(Table 4)。全ての患者はLT4の経口製剤を用いて経口による甲状腺ホルモン補充療法を受けていた。5名の患者のうち4症例は甲状腺癌による手術を受け、1症例は食道癌の手術を受けたため、経口による薬剤および食事の摂取が不可能となった。経管チュー

ブが外れてしまったため坐剤投与することになった患者が 1 症例であった。いずれの患者も坐剤投与期間中は食事や錠剤を経口投与することは困難な状態であった。なお経口製剤および坐剤による LT4 投与量は臨床症状に応じて、主治医が調節し決定した。

当患者または近親者に対して、この院内製剤の使用意義ならびに使用方法について医師より十分な説明を行ったうえで、同意を得た後に使用した。また院内製剤の利用に関しては亀田メディカルセンター臨床研究審査委員会の承認のもと実施した。

### 3-2-3-2 プロトコール

LT4 経口製剤および LT4 坐剤の投与期間中における、LT4 投与量、血清 FT4、FT3 並びに TSH は、患者の診療録から調査した。LT4 坐剤の投与期間のデータは、LT4 経口製剤から坐剤に切り替えておおよそ定常状態に達していると考えられる投与 6～14 日目における値を用いた。なお同期間中に 2 点以上の測定がなされた場合は、それらの平均値を用いた。LT4 経口製剤投与期間中のデータは、坐剤に切り替えた時点から最も近い定常状態時のものを採用した。

### 3-2-4. LT4-G 坐剤を使用した症例についての検討

LT4 経口製剤から LT4 坐剤、さらに LT4 坐剤から LT4-G 坐剤に投与変更した 75 歳女性の症例について検討した。症例の背景、疾患、経過ならびに臨床検査値について診療録より調査した。

Table 4 Demographics of patients with hypothyroidism enrolled in this study and the dose of levothyroxine (LT4) tablets and suppositories

Patients No.	Gender	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	LT4 dose (μg)	
					Tablet	Suppository
1	M	54	169	51.0	75	113
2	M	61	173	n.d.	150	225
3	F	80	n.d.	n.d.	200	300
4	F	73	154	53.8	50	50
5	F	86	148	45.8	100	150
6	F	55	165	56.0	125	125
Mean		68.2	162	51.7	117	161*
S.D.		13.5	10	4.4	54	89

n.d., not determined. Data of the height and body weight in patient 2 and 3 were not available because they were not able to stand up for the measurements of these data.

\*significant difference ( $P < 0.05$ ) compared to the value of LT4 tablet

### 3-2-5. 統計解析

データは平均値±標準偏差で表示した。統計解析には統計解析は GraphPad Prism software (version 5.0; GraphPad, San Diego, CA, USA) を用いて行った。投与群間の薬物動態学的パラメータの統計学的有意差の判定は、t 検定により行い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 第3節 結果

### 3-3-1. LT4 坐剤の臨床評価

Table 4 には各症例についての背景と経口剤ならびに坐剤の定常状態時の投与量および臨床検査 (TSH、FT4、FT3) を示した。患者は男性 2 名、女性 4 名の合計 6 名であり、平均年齢は 68.2 歳であった。LT4 の投与量は、経口製剤投与時に対して坐剤投与時では 1.4 倍有意に高値であった。

Fig. 9 には LT4 経口製剤および LT4 坐剤投与時における FT4、FT3 および TSH の推移を示した。FT4 は経口製剤から LT4 坐剤に変更することにより有意に低下した ( $1.3 \pm 0.45$  ng/dL vs  $0.66 \pm 0.17$  ng/dL,  $P = 0.034$ )。同様に FT3 も LT4 坐剤への変更により有意に減少した ( $1.94 \pm 0.83$  pg/mL vs.  $0.657 \pm 0.183$  pg/mL,  $P = 0.009$ )。TSH は LT4 経口製剤投与時 ( $16.6 \pm 33.9$   $\mu$ IU/mL) と LT4 坐剤投与時 ( $22.7 \pm 36.6$   $\mu$ IU/mL) で有意な差異は認められなかった。

経口剤から坐剤への投与量が一定ではないため、FT4 を投与量で割り、投与方法切り替え前後の影響を評価した (Fig. 10)。FT4 と投与量の比では、経口投与群では  $10.9 \pm 3.14$  であるのに対し、坐剤投与群では  $6.17 \pm 4.36$  であり、経口投与群は坐剤投与群に比べ 1.8 倍有意に高値を示した。

坐剤投与期間において、全ての患者に有害事象は認められなかった。また、坐剤に影響を及ぼす可能性の薬剤の併用はなかった。

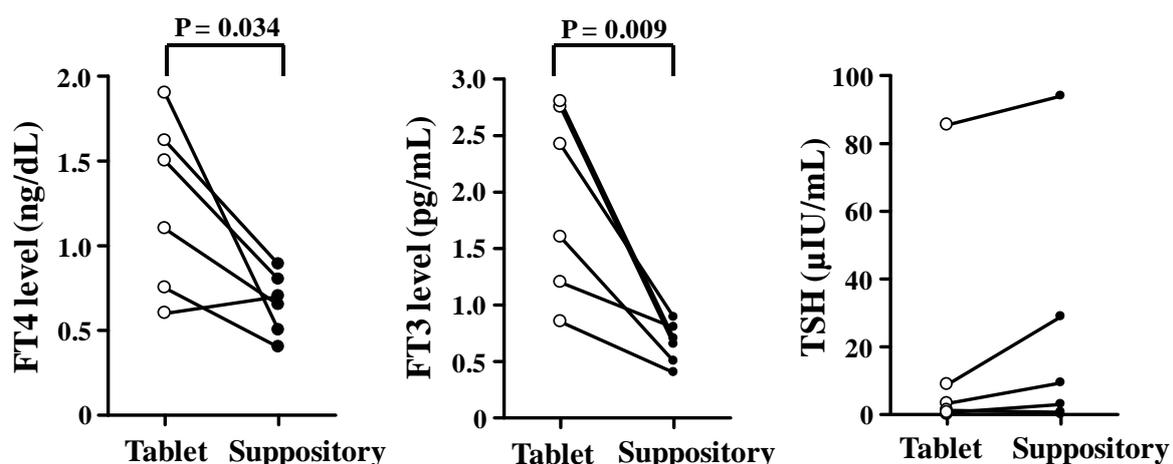


Fig. 9 Serum free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), and thyroid stimulating hormone (TSH) levels of patients with hypothyroidism during the period of treatment with levothyroxine (LT4) tablets and suppositories. Each point indicates individual values.

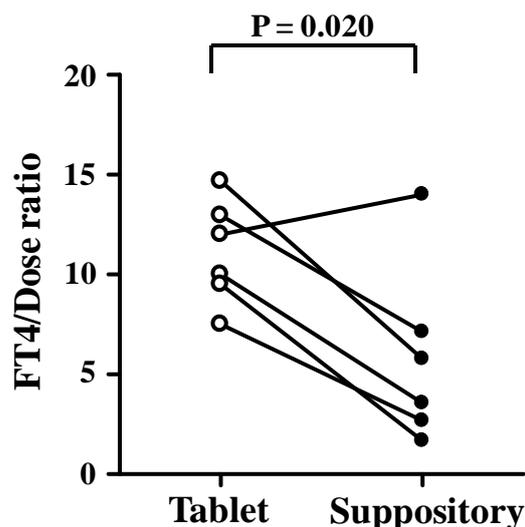


Fig. 10 The free thyroxine (FT4)/dose ratio for levothyroxine (LT4) tablets and suppositories in patients with hypothyroidism. Each point indicates individual value.

### 3-3-2. LT4-G 坐剤の症例

症例は 70 代の女性である。既往歴は、胃潰瘍、胆石手術(38 歳)、慢性関節リウマチ、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧および甲状腺機能低下症であった。

3 月より左足の疼痛を訴え、3 月 18 日重症下肢虚血(閉塞性動脈硬化症、ASO)と診断され亀田メディカルセンター心臓外科に入院となった。ASO については左第 4 壊死があり、動脈バルーン拡張を数回施行するも疼痛改善なく、5 月 9 日にバイパス手術を施行した。4 月 16 日での甲状腺ホルモン検査値は、TSH が 0.948  $\mu$ IU/mL、FT4:1.15 ng/dL、FT3:1.42 pg/mL であった。治療薬として、LT4 の錠剤(チラーゼン S 錠) 50  $\mu$ g を 0.25 錠(LT4: 12.5  $\mu$ g/日)服用していた。

4 月 25 日には胃内視鏡で胃潰瘍を指摘された。5 月 13 日に CRP 高値(23.34 mg/dL)および嘔気が認められたため、抗菌薬を開始した。5 月 16 日には腹痛の訴えがあり、ランソプラゾール(タケプロン OD 錠)を 15 mg から 30 mg に増量した。5 月 17 日、腹部 CT により消化管穿孔が疑われ、緊急手術となった。同日以降、消化管手術のため経口摂取不可能となり、5 月 20 日に LT4 経口製剤から LT4 坐剤(LT4: 12.5  $\mu$ g/日)に変更となった。この時の甲状腺ホルモンは、TSH:0.782  $\mu$ IU/mL、FT4:1.15 ng/dL、FT3:1.18 pg/mL であった。また中心静脈栄養が施行された。

LT4 坐剤投与後、一時的に FT4 値(5/27, 1.44 ng/dL、6/3, 2.10 ng/dL)は上昇したものの、その後 LT4 坐剤投与中に FT4 値の緩やかな減少が認められたため、7 月 2 日に LT4-G 坐剤へ変更となった。この時の甲状腺ホルモンは、TSH:1.430  $\mu$ IU/mL、FT4:1.65 ng/dL、FT3:1.45 pg/mL であった。

7 月 13 日には栄養摂取が中心静脈栄養から経管に変更となったが、汎発性腹膜炎を発症し抗生剤が投与されたものの、その後の経過は問題なく、徐々に食事の経口摂取を開始した。この間、LT4-G 坐剤投与中に FT4 値は著しく上昇し、TSH は正常域下限より低値を示し

たため、8月2日にLT4-G坐剤の投与を中止した。この時の甲状腺ホルモンは、TSH:0.164  $\mu$ IU/mL、FT4:1.76 ng/dL、FT3:1.92 pg/mLであった。その後LT4の投与は行わなかったもののTSHおよびFT4は正常域内で推移した(8月8日、TSH:0.310  $\mu$ IU/mL、FT4:1.47 ng/dL; 8月17日、TSH:0.648  $\mu$ IU/mL、FT4:1.47 ng/dL)。8月23日より食欲低下および意識レベル低下を認めた。DNAR(do not attempt resuscitation)であったため外科的手術や透析を行わず経過観察を行っていたが、8月28日に永眠した。

#### 第4節 考察

本章では、第1章で調製したLT4坐剤を臨床使用した甲状腺機能低下症患者における臨床効果を明らかにすることを目的とした。

甲状腺機能低下症患者におけるLT4の経口製剤投与時のFT4値は1.3 ng/dL、TSH値は19.9  $\mu$ IU/mLであった。FT4およびTSHの治療目標はそれぞれ0.8~1.8 ng/dLおよび0.4~4.7  $\mu$ IU/mLとされている。従って、LT4経口製剤投与時点では、甲状腺ホルモン検査値のコントロールは良好であったと考えられる。一方、LT4を経口製剤から坐剤として投与することで、FT4とFT3値は低下し、TSH値は増加した。坐剤投与中のFT4およびTSHはそれぞれ0.66 ng/dLおよび27.2  $\mu$ IU/mLであったことから、FT4やTSHの治療目標値を考慮すると、坐剤でのコントロールは不十分であったと考えられる。

本研究では、経口製剤および坐剤とも患者の臨床症状に応じて必要と思われる投与量を選択した。従って、それぞれの患者内ないし患者間で投与量は一定していない。そこで坐剤と錠剤の臨床効果を比較するために、FT4と投与量の比を算出した。FT4/投与量比は、経口投与群では $10.9 \pm 3.14$ であるのに対し、坐剤投与群では $6.2 \pm 4.36$ であり、坐剤では錠剤の56%であった。ゆえに本研究の結果は、甲状腺機能低下症患者において錠剤の経口投与ができなくなり、坐剤に切り替える場合、坐剤の投与量を錠剤の1.8倍にする必要があることを示唆するものである。坐剤は必ずしも経口製剤と同程度の効力を有していないが、経口摂取が不能となった甲状腺機能低下症患者への薬剤の選択が限られていることを勘案すると、LT4坐剤は十分に経口製剤の代替薬剤となると考えられ、その臨床的な有用性は高いと推察される。

これまでにレボチロキシンの坐剤を臨床適用した報告は少ない。滝本らや中島は、乾燥甲状腺末を用いて調製した坐剤の投与量は、レボチロキシナトリウムの錠剤の経口投与に比べて内服に比べて、約2倍量の投与量が必要であることを報告している<sup>11,31)</sup>。これらの結果は本研究結果とほぼ同様であり、乾燥甲状腺末だけでなくLT4の錠剤から調製した坐剤においても、同程度の臨床効果が得られることが示唆された。さらに、第2章ではLT4坐剤の体内動態を検討するために、甲状腺摘出モデルラットにLT4を直腸投与ないし経口投与し、LT4の血漿中濃度推移を検討した。その結果、直腸内投与後のバイオアベイラビリティは34%であることが示されたが、この値は、甲状腺機能低下症において坐剤のFT4/投与量比が錠剤の56%であることとある程度近似すると思われる。従って、ヒトにおいてもLT4坐剤では錠剤に比べバイオアベイラビリティが低く、臨床効果が錠剤に比べ小さくなると考えられた。

LT4坐剤からLT4-G坐剤に投与変更した症例について検討したところ、LT4坐剤とLT4-G坐剤のLT4投与量はいずれも同一であるにも関わらず、LT4-G坐剤へ切り替え後はFT4値

が LT4 坐剤投与時より上昇し、LT4-G 坐剤投与がより有効であった。ラットの実験において LT4 坐剤に比べ LT4-G 坐剤でバイオアベイラビリティが高い傾向が示されており、甲状腺機能低下症患者においても LT4-G 坐剤では LT4 の吸収量が高く、臨床効果が増大した可能性がある。今後、さらに症例を蓄積し、LT4-G の有効性を確認する必要があるだろう。

本研究では、LT4 坐剤を臨床使用した甲状腺機能低下症患者での臨床効果を検討した。本研究の制限として経口製剤と坐剤投与中の時期の違いが挙げられる。両期間における患者の病態などの変動の要因は排除できない。さらに経口製剤から坐剤へ変更する主な理由が、患者が経口摂取できなくなったことであるため、錠剤投与時期と坐剤投与時期で栄養摂取の程度が異なっている可能性がある。今後、さらに対象の患者を増やし、さらに明確な対照群を設定したプロスペクティブな研究を行う必要がある。

以上、本章の結果より LT4 坐剤では錠剤の 1.8 倍の投与量で甲状腺機能低下症患者の T4 値を維持できることが示唆された。今回調製した坐剤の調製方法は簡便であり、特殊な設備を必要としないことから、薬局などの病院内の施設で製することが可能である。ゆえに LT4 坐剤は臨床上経口投与の代替治療となり得ると考えられる。

## 総括

医療現場では、患者の病態およびニーズの多様性により市販の製剤では対応できないことが数多く存在する。このような場合には、薬剤師は院内製剤を調製し、患者に提供している。院内製剤は刻々と変化する医療現場のニーズに迅速に対応できるメリットを持っている。一方、有効性や安全性が必ずしも明確にされておらず、データに基づく使用期限の設定もほとんど行われていないのが現状である。このように院内製剤について、品質、有効性および安全性を確保することが求められている。

甲状腺機能低下症ではチロキシン(T4)などの甲状腺ホルモンが不足するため、その治療薬としてレボチロキシン(LT4)が臨床的に汎用されている。LT4 は我が国では経口剤のみ承認されているが、経口摂取が困難な症例ではLT4の経口剤を粉砕し経管投与するか、院内製剤として坐剤または注射剤を調製し投与する必要がある。坐剤の利点として、経管投与とは異なりチューブの閉塞の恐れがなく、また注射剤のように投与時の侵襲的な痛みがなく、調製が簡便で、在宅での投与が可能なのが挙げられる。従って、院内製剤 LT4 坐剤の本疾患治療に対する貢献は大きいと考えられる。しかしながらこれまでに、LT4 坐剤についてその臨床効果や体内動態を評価した報告はほとんどない。本研究では、LT4 坐剤を院内製剤として調製し、その臨床効果を評価することを目的とした。まず LT4 坐剤の臨床使用上での品質を保証するために製剤学的検討を行った。次に甲状腺摘出モデルラットにおいてLT4 坐剤の体内動態を経口投与と比較した。さらに甲状腺機能低下症患者でLT4 坐剤を投与した患者における臨床効果を検討した。

院内製剤の LT4 坐剤の調製は、LT4 を含有する錠剤を粉砕し、坐剤基剤のウイテプゾール(ホスコ H-15:ホスコ E-75=1 : 1)中に分散させ成型した。また、LT4 坐剤の基剤への溶解性と分散性向上を目的に、錠剤粉砕物をグリセリンと混合し基剤に添加した LT4-G 坐剤を調製した。LT4 坐剤および LT4-G 坐剤の含量は、規格量のそれぞれ 107 %および 99.5 %であった。また調製後 3 ヶ月間 4 °Cで保存しても、安定性が確保されていた。

次に甲状腺摘出モデルラットにおける LT4 坐剤および LT4-G 坐剤の体内動態を検討した。雄性 SD 系ラット(4~6 週齢)の甲状腺を摘出後 2 週間において、LT4 水溶液、LT4 坐剤あるいは LT4-G 坐剤(いずれも 30 µg/kg)を経口及び直腸内投与した。投与後、経時的に頸静脈より採血し、血漿中 T4 濃度を LC/MS で測定した。血漿中 T4 濃度の投与前値からの差の AUC を算出したところ、経口投与群に比べて LT4 坐剤では低値を示した。一方、LT4-G 坐剤投与後の AUC は LT4 坐剤に比べ高値を示す傾向が認められ、経口投与に対する相対的バイオアベイラビリティは LT4 坐剤および LT4-G 坐剤でそれぞれ 35.5 %および 41.7 %であった。

LT4 坐剤の臨床効果の評価は、亀田メディカルセンターに入院中で、甲状腺機能低下症かつ経口摂取が困難になったため LT4 坐剤を投与した患者 6 名(54~86 歳、男性/女性=2/4)を対象として行った。院内製剤の使用は同センター臨床研究審査委員会の承認を得た後、患者より文書同意を得て行った。LT4 坐剤投与開始後 6 日以降の投与量、遊離 T4(FT4)及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)を調査した。患者における坐剤の投与量は  $161 \pm 89 \mu\text{g}$  と経

口投与量( $117 \pm 54 \mu\text{g}$ )に比べ有意に高値であった。さらに坐剤投与時の FT4 は経口剤投与時に比べ 47 % 有意に低値を示した。また TSH は坐剤投与と経口投与で有意な差は認められなかった。さらに FT4 と投与量の比は坐剤で  $6.17 \pm 4.36$  に対し、経口投与では  $10.9 \pm 3.14$  と、坐剤投与では経口投与の 56 % であった。すなわち、経口剤から坐剤に切り替える場合、投与量を経口投与の約 1.8 倍とすることで FT4 を維持できると考えられた。

さらに LT4 坐剤から LT4-G 坐剤に投与変更した症例について検討した。症例は 75 歳女性、LT4 を  $12.5 \mu\text{g}$  の用量で経口投与されていたが、消化管穿孔により経口投与不能となり、同用量の LT4 坐剤および LT4-G 坐剤が投与された。経口投与時の FT4 は  $1.23 \text{ ng/dL}$  であったが、LT4 坐剤投与時には  $1.65 \text{ ng/dL}$  を示し、さらに LT4-G 坐剤へ切り替え後は  $1.76 \text{ ng/dL}$  と上昇し、LT4-G 坐剤投与が有効であった。

以上の結果、レボチロキシン坐剤は経口製剤に比べてバイオアベイラビリティは低下するものの、臨床上経口投与の代替治療となり得ることが示唆された。超高齢社会を目前にしている我が国の医療においては、在宅での治療が重要である。甲状腺機能低下症の薬物治療においても、在宅で使用できる坐剤の貢献は大変大きいものと期待される。

院内製剤は、市販の医薬品や現在の医療では補えない部分を一人一人の患者の病態や状況に応じて細やかに対応できる特長を有している。院内製剤の品質、有効性および安全性を確保することによって、質の高いファーマシューティカルケアを実践することにつながると考えられる。

## 謝辞

終わりに臨み、本研究に際して終始ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 並木徳之教授に深甚なる謝意を表します。

本研究を進めるにあたり、親身なるご指導を賜りました静岡県立大学大学院薬学研究院 内田信也准教授に深く感謝致します。

本論文の御高覧と、御指導および御助言を賜りました静岡県立大学副学長、大学院薬学研究院 奥直人 教授、静岡県立大学大学院薬学研究院 板井茂教授、ならびに静岡県立大学大学院薬学研究院 宮寄靖則 准教授に心より感謝いたします。

本研究の機会を与えてくださりご配慮を賜りました亀田メディカルセンター薬剤管理部 佐々木忠徳 部長に深く感謝致します。

本研究にあたりご協力頂きました亀田メディカルセンター 糖尿病内分泌内科部長 榊澤政広 先生、浜松医科大学臨床薬理学講座 渡邊裕司教授ならびに影山美智代氏に深く感謝致します。

さらに、本研究に際し、多くの助言ならびに御協力を頂きました静岡県立大学薬学部実践薬学分野 田中紫茉莉 助教、飯村智也氏、大浦千鶴氏、及び学生諸氏、亀田メディカルセンター 薬剤部 製剤科の皆様心より感謝致します。

最後に、研究遂行中および論文執筆中に公私にわたり様々な場面でお世話になった方々に感謝致します。

## 参考文献

- 1) 宮下博幸, 松原肇, 厚田幸一郎, 第 19 回 色素沈着症に用いられるハイドロキノンクリーム, 月刊薬事, 55, 1240-1243 (2013).
- 2) 下田賢一郎, 星野輝彦, 杉山留美子, 塩津和則, 第 15 回 流涎抑制に用いる 5 % スコポラミン軟膏, 月刊薬事, 55, 484-488 (2013).
- 3) 平野桂子, 花輪剛久, 第 3 回 切迫早産に対するウリナスタチン膈坐剤, 月刊薬事, 54, 517-520 (2012).
- 4) 花輪剛久, 院内製剤のポイント, 月刊薬事, 47, 823-833 (2005).
- 5) 渡辺京平, 後藤伸之, 久保田康生, 政田幹夫, 松浦克彦, 山川雅之, 渡部一宏, 院内製剤の市販化に向けた日本病院薬剤師会の取り組み, 薬剤学, 72, 35-38 (2012).
- 6) 萱野勇一郎, 中村敏明, 政田幹夫, 院内製剤, 月刊薬事, 54, 741-744 (2012).
- 7) 田村善蔵, 保険医療における院内製剤の活用方策に関する研究, 平成 2 年度厚生行政科学研究報告書 (1991).
- 8) 並木徳之, 特集「院内製剤」, 薬剤学, 72, 2-8 (2012).
- 9) 花輪剛久, 薬物治療を支援する院内製剤—エビデンスに基づいた院内製剤の品質管理—, 薬剤学, 72, 9-14 (2012).
- 10) 日本病院薬剤師会, 病院薬局製剤事例集, 薬事日報 (2013).
- 11) 中島由紀, 高尾斎昭, 前川理沙, 寺田さとみ, 椎尾康, 大谷道輝, 杉浦宗敏, 内野克喜, 血中甲状腺刺激ホルモン濃度を指標とした乾燥甲状腺坐剤の適用, 医療薬学, 37, 323-325 (2011).
- 12) 越智加奈子, 大塚文男, 中村絵里, 塚本尚子, 武田昌也, 稲垣兼一, 三好智子, 三村由香里, 小倉敏郎, 名和秀起, 榎野博史, 重症の吸収障害で LT4 投与法に苦慮した甲状腺機能低下症の一例, 日本甲状腺学会誌, 3, 41-45 (2012).
- 13) Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeold A, Bianco AC. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling, *Endocr Rev.*, 29, 898-938 (2008).
- 14) Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action, *N Engl J Med.*, 331, 847-53 (1994).
- 15) Oetting A, Yen PM. New insights into thyroid action, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 21, 193 (2007).
- 16) Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation, *Trends Endocrinol Metab.*, 21, 166-73 (2010).
- 17) D.L.Longo, A.S.Fauci, D.L.Kasper, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18<sup>th</sup> ed., Mac Graw Hill (2012).
- 18) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NEANES III),

- J.Clin.Endocrinol.Metab., 87, 489-99(2002).
- 19) Laurence L.Brunton, John S.Lazo, Kiith L.Parker. Godman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics., 11th ed, Mac Graw Hill(2006).
  - 20) Mark H.Beer, Robert S Porter MD, Thomas V.Jone. The Merck Manual for health care professionals., 18<sup>th</sup> ed, Merck (2006)
  - 21) 田中祐司, 白石美絵乃, 大野洋介, 山本頼綱, 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針, 日本甲状腺学会雑誌, 4, 47-52(2013).
  - 22) 鈴木幸一, 木村博昭, 橋本病の病因, 日本甲状腺学会雑誌, 4(1), 14-18(2013).
  - 23) Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease : further developments in our understanding, Endocr Rev., 15, 788-830(1994).
  - 24) 下田新一, 伴場信之, 橋本病, 医学と薬学, 16(1), 45-50(1986).
  - 25) Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002), Thyroid., 17, 1211-23(2007).
  - 26) 第 15 改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-4751(2006).
  - 27) チラーヂン®S 錠 12.5 µg, チラーヂン®S 錠 25 µg, チラーヂン®S 錠 50 µg, チラーヂン®S 錠 75 µg, チラーヂン®S 錠 100 µg, チラーヂン®S 散 0.01 %, 医薬品インタビューフォーム 改訂第 9 版(2012).
  - 28) Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans, N Engl. J. Med., 316, 764-70(1987).
  - 29) 甲状腺疾患診断ガイドライン 2013, 日本甲状腺学会, 2013 年 6 月 24 日改定
  - 30) 倉吉和夫, 木村修, 豊田暢彦, 坂本秀夫, 塩田撰成, 米川正夫, 星野和義, 前田迪朗, 貝原信明. 咽頭・喉頭、甲状腺、副甲状腺切除に伴う頸部食道癌切除例に対する甲状腺ホルモン剤経直腸投与の 1 例, 日本消化器外科学会雑誌 24, 856-860(1991).
  - 31) 滝元徹, 伊藤真人, 嘉藤秀章, 笹本雄一, 野村照久. 甲状腺製剤坐剤の下咽頭癌術後投与経験, 耳鼻咽喉科臨床, 86, 103-108(1993).
  - 32) 出原絵里, 渡邊哲, 小松澤純子, 大重日出男, 大岩伊知郎, 木村嘉宏, 宮地斉, 下郷和雄, 健常成人における自由嚥下時の摂食・嚥下機能の検討(第 2 報) - 健常成人の至適嚥下量の性別および体格との関連について -, 愛院大歯誌, 50, 473-479(2012).
  - 33) 大前由紀雄, 高齢者の嚥下障害の特徴, 音声言語医学, 54, 167-173(2013).
  - 34) 高尾斉昭, 大谷道輝, 坐剤, 月刊薬事, 53, 1913-1920(2011).
  - 35) 近藤啓文, 西正大, 外用剤の効果と使い方, その特徴, 作用機序と副作用-3) 坐剤, Geriatric Medicine., 44, 665-668(2006).
  - 36) 院内製剤の調製及び使用に関する指針 (Version1.0), 日本病院薬剤師会(2012).
  - 37) チラーヂン末, 医薬品インタビューフォーム 改訂第 5 版(2011).

- 38) 山本康次郎, バイオアベイラビリティ, 呼吸, 32, 347-351 (2013).
- 39) 鹿庭なほ子, バイオアベイラビリティの評価への Population pharmacokinetics の手法の適用, 薬物動態, 7, 529-535 (1992).
- 40) 小谷野真一, 田頭栄子, 金子淳二, 深堀勝博, 勝田啓, 船津実希, 舟田仁, 針生建吉, 大塚博, 一般用ニザチジン内用液剤 ZO-W82 のヒトにおける生物学的同等性試験, 薬理と臨床, 18, 145-154 (2008).
- 41) 岩村敏, 森宏美, 桑山典之, 藤方明, レボチロキシシン・ナトリウムの体内動態(第1報): 甲状腺摘出ラットにおける血漿中 T4, T3 および TSH 濃度, 蛋白結合性ならびに肝薬物代謝酵素活性, 薬物動態, 9, 184-200 (1994).
- 42) Yamamoto M, Yonezawa K, Mizugaki M, Toda H, Kikuchi H, Sakurada T, Saito S, Yoshinaga K,. Replacement of L-T4 suppository in MMI treated rabbits. Endocrinol. Jpn., 37, 355-9 (1990).
- 43) Rolanda Vilenchik , Matitiah Berkovitch , Azaria Jossifoff , Zvi Ben-Zvi , Eran Kozer. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers. J Popul Ther Clin Pharmacol , 19, e179-e186 (2012).
- 44) R. Suzuki, Y. Nakajima, N. Yagi, H. Kenmotsu, H. Sekikawa, S. Miyazaki, K. Mino, S. Ohwada, F. Kishi, N. Hayashi, M. Takada. Enhancement of rectal absorption of rifampicin by sodium para-aminosalicylate dehydrate in human subject, Yakugaku Zasshi, 114, 894-900 (1994)
- 45) 本間惇夫, 吉村敬治, 高橋正美, 丸山洋子, 水野博之, 福山静優, 桑村司. アミノフィリン坐剤のバイオアベイラビリティと気管支拡張作用, 基礎と臨床, 19, 905-910 (1985).
- 46) A.G.de Boer, D.D.Breimer, J Pronk, J.M.Gubbens-Stibbe. Rectal bioavailability of lidocaine in rats: Absence of significant first-pass elimination, Journal of Pharmaceutical Sciences, 69, 804-807 (1980).
- 47) 本廣孝, 田中耕一, 古賀達彦ほか. Ampicilin 坐剤(KS-R1)の成人及び小児における基礎的研究, Jap. J. Antibiotics, 36, 1713-1768 (1983).
- 48) 大西憲明, 松下真和, 田村真理子, 松本由美, 米川恭史, 長澤一樹, 横山照由, 吉岡睦展, 黒田和夫. ドキサプラム坐剤の開発と評価 II : 基剤による放出制御, TDM 研究, 16, 245-246 (1999).
- 49) DeBoer AG, Moolenaar F, de Leede LG, Breimer DD. Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic consideration. Clin. Pharmacokinet., 7, 285-311 (1982).
- 50) Hagenbuch B. Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21, 209-21 (2007).
- 51) Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport by monocarboxylate transporters. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 21, 223-36 (2007).
- 52) Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. Mol. Endocrinol., 25, 1-14 (2011).