チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.1 緒言

あすか製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1　緒言

本剤は、1 アンプル（1 mL）中、レボチロキシンナトリウムを 200 μg 含有する注射液である。本剤の有効成分であるレボチロキシンナトリウム水和物の構造式を図 2.6.1-1 に示す。

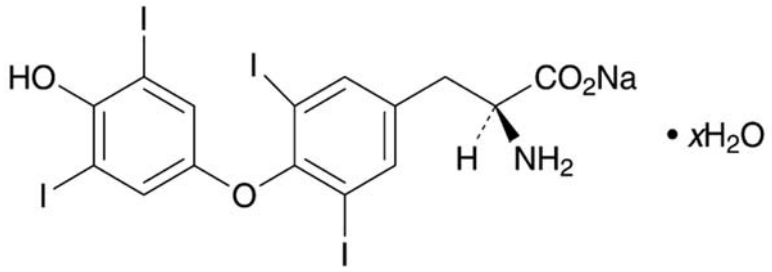


図 2.6.1-1. レボチロキシンナトリウム水和物の構造式

レボチロキシンは生体内で分泌される甲状腺ホルモン（チロキシン：T_4）と同一であり、生命活動の維持に必須のホルモンである。

国内のレボチロキシンナトリウム製剤としては、経口製剤（錠剤及び散剤）が存在するのみであるため、静注製剤の承認取得を目的として本剤の開発を行った。

本剤の申請予定の効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

［申請効能・効果］	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症
［申請用法・用量］	粘液水腫性昏睡： 通常、成人には、投与初日にレボチロキシンナトリウムとして 50～200 μg を日局生理食塩液に混和し、緩徐に静脈内投与する。投与 2 日目以降は 50～100 μg を日局生理食塩液に混和し、1 日 1 回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
	重症甲状腺機能低下症： 通常、成人には、レボチロキシンナトリウムとして投与開始時 25 μg、維持量 50～100 μg を、日局生理食塩液に混和し、1 日 1 回緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

チラーヂン S 静注液 200μg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.6.2 薬理試験の概要文

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6 考察及び結論 9
2.6.2.7 図表 9
2.6.2.8 参考文献 9

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
APD	活動電位持続時間	Action potential duration dispersion
mRNA	メッセンジャーRNA	Messenger RNA
QTc	補正 QT	Corrected QT
T_3	トリヨードチロニン	Triiodothyronine
T_4	チロキシン	Thyroxine
TSK	―	Tight-skin

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

甲状腺ホルモンであるチロキシン（T_4）及びトリヨードチロニン（T_3）の薬理作用については、既に長年にわたり多くの知見が得られていることから、薬理試験においては新たな効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び ICH ガイドラインに準拠した安全性薬理試験（ICH-S7 安全性薬理試験）の実施は不要と判断し、T_4 の文献情報及び社内資料（GLP 非適用試験）を参考資料としてまとめた。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

（1）　作用機序

T_4 及び T_3 は、甲状腺において合成、分泌される。T_4 は甲状腺の他、肝臓や腎臓などの末梢組織で T_3 に代謝された後、核内に存在する甲状腺ホルモン受容体に結合する。T_3 と結合した甲状腺ホルモン受容体は標的遺伝子の応答配列に結合することで、標的遺伝子の転写及びタンパク質の発現を調節し、生理作用を発揮する [1)]。

（2）　エネルギー代謝に対する作用

甲状腺機能を低下させた雄性ラット（n=3）の全身における酸素消費に対する T_4 の影響を検討した。ラットに抗甲状腺薬である propylthiouracil を低ヨード飼料に混和して与えて甲状腺機能を低下させることにより、酸素消費は減少した。この甲状腺機能低下ラットに T_4（0.312～160 μg/kg）を 1 週間あるいは 3 週間皮下投与することにより、酸素消費は用量依存的に亢進した [2)]。

甲状腺を摘出したラット（n=4～12）の組織における酸素消費に対する T_4 の影響を検討した。甲状腺摘出ラットの肝臓、腎臓などの酸素消費は、正常ラットのそれらに比べ有意に低下した。この甲状腺摘出ラットに T_4（2 mg/kg）を 4 日間皮下投与することにより、肝臓、腎臓などの酸素消費は、甲状腺摘出ラットのそれらに比べ有意に増加した [3)]。

甲状腺を摘出した雄性ラット（n=9～10）の心拍数及び体温に対する T_4 の影響を検討した。甲状腺摘出ラットの心拍数及び体温は、正常ラットのそれらに比べ有意に低下した。この甲状腺摘出ラットに T_4（60 μg/head）を皮下投与することにより、投与 12 及び 24 時間後の心拍数及び体温は有意に増加した [4)]。

正常雌性ラット（n=50～54）を低温環境下（4～5°C）で 90 日間飼育し、生存時間に対する T_4 の影響を検討した。正常ラットの低温環境下での生存時間は 37.2 ± 32.1 日、T_4（30 μg/kg）を反復皮下投与したラットのそれは 79.5 ± 25.8 日であり、T_4 により低温環境下におけるラットの生存時間は延長した [5)]。

（3）　タンパク質代謝に対する作用

雄性ラット（n=10）の肝細胞ミクロゾームを用い、タンパク質へのアミノ酸の取込みに対する T_4 の影響を検討した。正常ラットに T_4（100 μg/head）を 6～16 日間腹腔内投与することにより、肝細胞ミクロゾームにおけるタンパク質へのアミノ酸の取込みは有意に促進された。一方、

甲状腺摘出ラットの肝ミクロゾームにおけるタンパク質へのアミノ酸の取込みは、正常ラットのそれに比べ有意に抑制された。また、正常ラットの肝ミクロソームに T_4（1.3×10^{-7}～3.9×10^{-4} mol/L）を添加することにより、アミノ酸の取込みは用量依存的に促進された [6]。

雄性ラット（n=6）の臓器へのアミノ酸の取込みに対する T_4 の影響を検討した。正常ラットに T_4（100 μg/head）を 2～3 日間腹腔内投与することにより、肝臓、腎臓及び心臓へのアミノ酸の取込みは促進された [7]。

（4） 脂質代謝に対する作用

甲状腺を摘出し、10%の脂肪食を与えた雌性ラット（n=4）の血清コレステロール値に対する T_4 の影響を検討した。甲状腺摘出ラットの血清中のコレステロール値は、正常ラットのそれに比べ有意に上昇した。また、甲状腺摘出ラットに T_4（4 μg/head）を 4.5 ヵ月間投与することにより、甲状腺摘出により上昇した血清中コレステロール値は低下した [8]。

甲状腺を摘出した雄性イヌ（n=12）の血清コレステロール値に対する T_4 の影響を検討した。甲状腺摘出から 5 ヵ月後のイヌの血清中のコレステロール値は、甲状腺摘出前に比べ有意に上昇した。また、甲状腺摘出イヌに T_4（0.3 mg/day）を 3 週間投与することにより、甲状腺摘出により上昇した血清中コレステロール値は経時的に低下した [9]。

（5） 水・電解質に対する作用

甲状腺機能を低下させた新生児ラット（n=6～8）の脳における水分量、Na 濃度及び K 濃度に対する T_4 の影響を検討した。低ヨウ素食を与えた母動物より出生したラットに放射性ヨウ素を投与して甲状腺機能を低下させることにより、正常ラットに比べて脳内の水分量及び Na 濃度は有意に上昇し、K 濃度は有意に低下した。また、この甲状腺機能低下新生児ラットに T_4（100 μg/kg）を 15 日間皮下投与することにより、甲状腺機能低下新生児ラットの脳内において上昇した水分量及び Na 濃度、低下した K 濃度は、それぞれ正常化した [10]。

（6） 成長に対する作用

幼若ラット（n=5）の骨成長に対する T_4 の影響を検討した。28 日齢ラットに T_4（5 μg/head）を 14 日間皮下投与することにより、幼若ラットの脛骨近位骨端の長さ及び面積は増加し、骨の成長を促進した [11]。

（7） 中枢神経に対する作用

新生児ラット（n=2～3）の脳におけるリン脂質含量に対する T_4 の影響を検討した。新生児ラットに T_4（15 μg/head）を解剖前の 5 日間腹腔内投与することにより、15、20 及び 22 日齢時の脳のリン脂質含量は無投与ラットのそれに比べ増加した [12]。

新生児ラット（n=5）の脳におけるコレステロール含量に対する T_4 の影響を検討した。新生児ラットに T_4（1 μg/g）を解剖前の 4 日間腹腔内投与することにより、7 及び 17 日齢時の脳のコレステロール含量は無投与ラットのそれに比べ有意に増加した [13]。

神経障害誘発ラット（n=5～10）の神経障害に対する T_4 の影響を検討した。ラットに iminodipropionitrile を皮下投与することにより、13 週後に脳性麻痺、多発性漿膜炎、脳波異常及び脊髄の神経変性などの神経障害が惹起された。神経障害の誘発惹起の 8 日前から T_4（200

μg/head）を 13 週間皮下投与することにより、神経障害誘発によって惹起される麻痺、多発性漿膜炎、脳波異常及び脊髄の神経変性などは抑制され、ラットは正常であった[14]。

（8） 効力を裏付ける試験総括

T_4 は酸素消費、心拍数、タンパク質代謝及び脂質代謝などの制御を介して、熱産生などのエネルギー代謝を増大させた。また、発育促進や中枢神経系の制御など、生命維持に重要な生理作用を示した。

粘液水腫性昏睡は、主として甲状腺ホルモンの減少による代謝低下により、低体温、呼吸不全、循環不全などが惹起され、これらによって中枢神経系の機能障害（意識障害など）を来す病態と考えられている。動物実験では、甲状腺摘出などの甲状腺ホルモン減少時に、酸素消費の低下、心拍数の低下及び低体温などの粘液水腫性昏睡と類似した状態が認められ、T_4 の投与によってこれらの状態に対する有意な改善が認められた。以上より、甲状腺ホルモンの減少により惹起される粘液水腫性昏睡は、T_4 の補充によってその臨床症状が緩和されると考えられた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

（1） 心血管系への作用

雄性マウス（n=5）に約 0.0006%の T_4 を 6 週間反復混餌投与した結果、心重量の増加が認められ、雄性マウス（n=5）に 40 μg/head の T_4 を 2 日間反復皮下投与した結果、心筋の酸素消費量及び心拍数が増加した[15]。

雄性 TSK マウス（n=4）に 100 μg/kg の T_4 を 12 日間反復腹腔内投与した結果、心臓におけるコラーゲンの mRNA 及びタンパク質量が減少し、心筋線維症の進展の抑制が認められた。T_4 が内分泌経路を介して心筋線維症の進展抑制に重要な役割を果たしている可能性が示唆された[16]。

雄性ラット（n=7）に 500 μg/kg の T_4 を 7 日間反復皮下投与した結果、心重量の増加（約 15%）、心筋の収縮力の増加及び左心室の最大圧（約 20～30%）の増加が認められた[17]。

雌雄ラット（n=8）に 500 μg/kg の T_4 を 10 日間反復腹腔内投与した結果、心拍数、Ca^{2+}電流（I_{Ca}）及び遅延整流性 K^+電流（I_{Ks} 及び I_{Kr}）の増加、並びに QTc 間隔の分散が認められた。さらに、ミトコンドリアの Na^+/K^+ ATPase 活性、Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPase 活性及び脂質過酸化の増加も認められた[18]。

雄性ラット（n=4～5）に 100 μg/kg の T_4 を 2 時間、1、2、3、6 及び 12 日間反復腹腔内投与した結果、心室の I 型コラーゲンの mRNA は、1 日目に最小値となり、3 日目も減少していたが、その後に正常レベルまで回復した。T_4 処置した心臓の線維芽細胞では、[^{3}H]-チミジンの取込みが促進された[19]。

雄性ラット（n=7）に 500 μg/kg の T_4 を 14 日間反復腹腔内投与した結果、心電図では、RR 間隔の短縮が認められた。さらに、T_4 処理した心房筋細胞では、活動電位持続時間（APD）が短縮し、L 型 Ca^{2+}電流（I_{CaL}）が減少し、遅延整流性 K^+電流が増加した。APD 短縮に電気生理学的変化が関連している可能性が示唆された [20]。

ラットに 100 μg/kg の T_4 を 14 日間反復腹腔内投与した結果、心肥大、心臓のアンジオテンシン II タイプ 2 受容体の発現及びアンジオテンシン II レベルの増加が見られた [21]。

雄性ラット（n=6）に 100 μg/kg の T_4 を 2 週間及び 4 週間反復経口投与した結果、心肥大が認められ、心筋細胞のアポトーシスが増加した。心筋の収縮力は、T_4 投与後早期に増強し、後期に減弱した [22]。

ウサギ（n=8）に 500 及び 1000 μg/kg の T_4 を 3 日間又は 16 日間反復腹腔内投与した結果、心筋の酸素消費量及び血流量が増加し、心肥大が認められた [23]。

雄性ウサギ（n=5～13）に 200 μg/kg の T_4 を 1～15 日間反復静脈内投与した結果、投与 3 日目からタンパク質合成率の増加を伴う左心室の肥大が見られた。タンパク質分解率の増加も同時に認められたことから、心肥大の進展過程における細胞や組織構築のリモデリングに、タンパク質分解促進が寄与していることが示唆された [24]。

雄性ウサギ（n=11）に 200 μg/kg の T_4 を 9 日間反復静脈内投与した結果、左心室が肥大し、心筋のタンパク質合成率及びタンパク質分解率が増加した [25]。

ウサギ（n=8）に 1000 μg/kg の T_4 を 14 日間反復腹腔内投与した結果、心房及び心室の L 型 Ca^{2+}チャンネルの mRNA の発現及び I_{CaL} が増加した [26]。

ウサギ（n=9）に 500 μg/kg の T_4 を 16 日間反復投与（投与経路不明）した結果、心重量/体重比、心拍数、血圧、左心室収縮力、ミトコンドリアの酸素消費量及び冠血流量が増加した。さらに、心臓のムスカリン受容体密度の増加が認められたが、親和性の指標である解離定数は変化しなかった [27]。

イヌ（n=5）に 500 μg/kg の T_4 を 7 日又は 14 日間反復皮下投与した結果、タンパク質の合成率は 7.2%から、7 日目で 9.2%、14 日目で 10.9%に増加した。さらに、心臓の左心室コラーゲン濃度が減少した [28]。

イヌ（n=10）に 500 μg/m^2 の T_4 を 1 日 2 回、8 週間反復経口投与した結果、心エコー検査及び心電図には投与に起因した異常が認められなかった [29]。

（2） 呼吸器系への影響

雌性イヌ（n=4）に 0.044、0.132 及び 0.22 mg/kg の T_4 を 26 週間反復経口投与した結果、0.044 mg/kg 以上の群で投与期間中に呼吸数の増加が認められた [39]。

（3） 骨代謝への作用

雌性ラット（n=8）に 250 μg/kg の T_4 を 3 週間反復皮下投与した結果、投与 1 週間～3 週目に尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇が認められ、骨吸収の促進が示唆された [30]。

雌性ラット（n=5）に 250 μg/kg の T_4 を 28 日間反復腹腔内投与した結果、大腿骨及び脛骨のサブセグメントの骨塩量が減少したが、腰椎に変化は認められなかった [31]。

雄性ラット（n=10）に 200 μg/kg の T_4 を 3 週間反復腹腔内投与した結果、大腿部の骨塩量が減少したが、腰部の骨塩量は変化しなかった [32]。

（4） タンパク質代謝への作用

雄性 Snell dwarf マウス（n=6）に 8 μg/body の T_4 を 9 日間反復腹腔内投与した結果、体重が増加し、体長が伸長した。筋肉、肝臓及び心臓では、タンパク質合成率が上昇した [33]。

（5） 中枢神経系への作用

雌性ラット（n=4）に本剤を 50 μg/kg の用量で 14 日間反復静脈内投与した試験において、初回投与時の最高血漿中 T_4 濃度平均値は 38.3 μg/dL であり（4.2.3.2）、ヒトに本剤を 180 μg 単回静脈内投与したときの血清中 T_4 濃度平均値（8.371 μg/dL）（5.3.3.1-1）を約 4.6 倍上回った。このとき、中枢神経系の異常を示唆する一般症状の異常は認められなかった（4.2.3.2）。

（6） 安全性薬理総括

心・血管系において、甲状腺ホルモンは生理学的に、心筋収縮力、ミトコンドリアの酸素消費、心拍出力量、血圧及び全身血管抵抗を制御している。甲状腺ホルモンは、心筋の β アドレナリン受容体の数を増加させることによりカテコールアミンの感受性を亢進し、心拍数、心筋収縮力及び心拍出量を増加させると考えられている [34]。マウス、ラット、ウサギ及びイヌに T_4 を様々な投与経路（経口、腹腔内、皮下、静脈内）で投与した実験や T_4 を投与された動物（ラット、ウサギ）から摘出した心筋細胞を用いた実験により、T_4 レベル上昇に起因して発現する主な所見は、心肥大、不整脈及び高血圧であることが示された。動物の心筋細胞（心房、心室）を用いた電気生理学的な検討により、T_4 が活動電位に関連する心筋細胞イオンチャネルの発現あるいは機能を修飾し、不整脈の一因となる APD を短縮することが示された。また、T_4 から末梢で変換される T_3 は心房筋の Kv1.5 遺伝子の発現を亢進させ、心房細動発生に関連することが示唆されている [35]。

呼吸器系において、甲状腺ホルモンは肺の機能に影響する。甲状腺ホルモン量の低下は、1 秒率（FEV1%）、努力性肺活量（FCV）、肺拡散能力（DLco）、動脈血酸素分圧（PO_2）、最大吸気口腔内圧（Pi_{max}）及び最大呼気口腔内圧（Pe_{max}）の低下による低酸素血症のリスクと関連し [40,41]、過剰なホルモン濃度の上昇は、頻呼吸及び FCV 低下のリスクと関連する [40]。

骨の生理学において、甲状腺ホルモンは軟骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞を含む多種の骨の細胞の増殖と分化を制御しているため、正常な骨成長や成人の骨量の維持に必須である。過剰の甲状腺ホルモンは、骨の代謝回転を促進し、骨塩量を減少させ、骨折や骨粗鬆症のリスクを増加させる。

中枢神経系では、甲状腺ホルモンは生理学的に、中枢神経系の発達や脳代謝を制御している。周産期の甲状腺ホルモンの欠乏症はヒトではクレチン症と呼ばれ、脳発達障害を生じる [36]。妊娠マウスの甲状腺ホルモンレベルの低下は、児の成長後の記憶や学習機能を低下させる可能性が示唆されている [37]。一方、甲状腺ホルモン増加時の中枢神経系への影響については情報が少ない。

しかし、本剤を 50 μg/kg の用量でラットに静脈内投与したときの最高血漿中 T_4 濃度は、ヒトに本剤を 180 μg 単回静脈内投与したときの血漿中 T_4 濃度の約 4.6 倍に到達したが、中枢神経系の異常を示唆する急性症状は認めらなかった。

T_4 の過量投与により、心臓への影響や甲状腺ホルモン高値時の特徴的な臨床症状として知られている頻脈、震え、発汗増加等の症状[38]が誘発される可能性がある。しかし、本剤の臨床使用においては、甲状腺ホルモンの血中濃度が生理的濃度の範囲内にあると考えられることから、本剤の臨床使用における安全性の問題はないと判断された。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

2.6.2.6　考察及び結論

T_4 は酸素消費、心拍数、タンパク質代謝及び脂質代謝などの制御を介して、熱産生などのエネルギー代謝を増大させた。また、発育促進や中枢神経系の制御など、生命維持に重要な生理作用を示した。特に、甲状腺摘出などの甲状腺ホルモン減少時に低下した酸素消費、心拍数及びタンパク質合成は、T_4 の投与により有意に増加した。これらより、甲状腺ホルモンの低下により惹起される粘液水腫に対して、T_4 の補充によってその症状が緩和されると考えられた。

各種動物に T_4 を種々の投与経路で反復投与した結果、いずれの動物種も心肥大を生じ、心拍数、心筋収縮力、心筋の酸素消費量及び血流量の増加、並びに血圧の上昇が認められた。T_4 の過量投与により、不整脈や心肥大等の心臓への影響が誘発される可能性がある。しかし、本剤の臨床使用においては、甲状腺ホルモンの血中濃度が生理的濃度の範囲内にあると考えられることから、安全性への影響はないと判断された。

2.6.2.7　図表

該当なし

2.6.2.8　参考文献

1) Yen RM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiological Reviews. 2001;81(3):1097-142. 【4.3-1】

2) Hsieh ACL. The effects of triiodo-L-thyronine and L- thyroxine on the oxygen consumption and body weights of rats fed on a diet containing 0.05% propylthiouracil. J Endocrinol. 1963;26(1):55-63. 【4.3-2】

3) Barker SB, Shwartz HS. Further studies on metabolism of tissues from thyroxine-injected rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;83(3):500-2. 【4.3-3】

4) Bray GA, Goodman HM. Studies on the early effects of thyroid hormones. Endocrinol. 1965;76:323-8. 【4.3-4】

5) Bauman TR, Turner CW. The effect of varying temperatures on the thyroid activity and the survival of rats exposed to cold and treated with L-thyroxine or corticosterone. J Endocrinol. 1967;37(4):355-9. 【4.3-5】

6) Sokoloff L, Kaufman S. Thyroxine stimulation of amino acid incorporation into protein. J Biol Chem. 1961;236(3):795-803. 【4.3-6】

7) Michels R, Cason J, Sokoloff L. Thyroxine: effects on amino acid incorporation into protein *in vivo*. Science. 1963;140:1417-8. 【4.3-7】

8) Ellefson RD, Mason HL. Effects of thyroid hormone on lipide metabolism in the rat. Endocrinol. 1962;71:425-30. 【4.3-8】

9) Grande F, Schultz AL. Serum lipid responses in dogs to coconut and sunflower oils, before and after thyroidectomy and with thyroid hormone replacement. J Nutr. 1968;94(1):60-70. 【4.3-9】

10) Geel SE, Valcana T, Timiras PS. Effect of neonatal hypothyroidism and of thyroxine on L-[^{14}C]leucine incorporation in protein *in vivo* and the relationship to ionic levels in the developing brain of the rat. Brain Res. 1967;4(2):143-50. 【4.3-10】

11) Tapp E. The effects of hormones on bone in growing rats. J Bone Joint Surg. 1966;48B(3):526-31. 【4.3-11】

12) Myant NB, Cole LA. Effect of thyroxine on the deposition of phospholipids in the brain *in vivo* and on the synthesis of phospholipids by brain slices. J Neurochemistry. 1966;13(12):1299-307. 【4.3-12】

13) Schapiro S. Metabolic and maturational effects of thyroxine on the infant rat. Endocrinol. 1966;78(3):527-32. 【4.3-13】

14) Vivanco F, Sanchez-Martin JA, Diaz CJ. Neuronal degeneration, electroencephalographic disturbances and polyserositis in rats produced by iminodipropionitrile and prevented by L-thyroxine. Endocrinol. 1961;69:1111-6. 【4.3-14】

15) Cohen J, Aroesty JM, Rosenfeld MG. Determinants of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in mice. Circ Res. 1966;18(4):388-97. 【4.3-15】

16) Yao J, Eghbali M. Decreased collagen mRNA and regression of cardiac fibrosis in the ventricular myocardium of the tight skin mouse following thyroid hormone treatment. Cardiovasc Res. 1992;26(6):603-7. 【4.3-16】

17) Marriott ML, McNeill JH. Effect of thyroid hormone treatment on responses of the isolated working rat heart. Can J Physiol Pharmacol 1983;61(11):1382-90. 【4.3-17】

18) Dai DZ, Wang HL, Zhang GQ, He GX, Chen L. Matrix is the site of indirect effects of propranolol on the ion channelopathies in cardiac remodeling by L-thyroxine. J Card Surg. 2002;17(5):439-46. 【4.3-18】

19) Yao J, Eghbali M. Decreased collagen gene expression and absence of fibrosis in thyroid hormone-induced myocardial hypertrophy. Response of cardiac fibroblasts to thyroid hormone *in vitro*. Circ Res. 1992;71(4):831-9. 【4.3-19】

20) Sunagawa M, Yamakawa M, Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Kosugi T. Electrophysiologic characteristics of atrial myocytes in levo-thyroxine-treated rats. Thyroid. 2005;15(1):3-11. 【4.3-20】

21) Carneiro-Ramos MS, Diniz GP, Nadu AP, Almeida J, Vieira RL, Santos RA, et al. Blockage of angiotensin II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking Akt activation. Basic Res Cardiol. 2010;105(3):325-35. 【4.3-21】

22) Wang YY, Jiao B, Guo WG, Che HL, Yu ZB. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreases contractility of cardiomyocytes. Mol Cell Endocrinol. 2010;320(1-2):67-75. 【4.3-22】

23) Talafih K, Briden KL, Weiss HR. Thyroxine-induced hypertrophy of the rabbit heart. Effect on regional oxygen extraction, flow, and oxygen consumption. Circ Res. 1983;52(3):272-9. 【4.3-23】

24) Parmacek MS, Magid NM, Lesch M, Decker RS, Samarel AM. Cardiac protein synthesis and degradation during thyroxine-induced left ventricular hypertrophy. Am J Physiol. 1986;251(5 Pt 1):C727-36. 【4.3-24】

25) Coleman PS, Parmacek MS, Lesch M, Samarel AM. Protein synthesis and degradation during regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 1989;21(9):911-25. 【4.3-25】

26) Yu Z, Wang T, Xu L, Huang CX. Thyroid hormone increased L-type calcium channel mRNA expression and L-type calcium current of myocytes in rabbits. Biomed Mater Eng. 2012;22(1-3):49-55. 【4.3-26】

27) Weiss HR, Tse J. Myocardial metabolic and functional responses to acetylcholine are altered in thyroxine-induced cardiac hypertrophy. Can J Physiol Pharmacol. 1995;73(6):729-35. 【4.3-27】

28) Bonnin CM, Sparrow MP, Taylor RR. Increased protein synthesis and degradation in the dog heart during thyroxine administration. J Mol Cell Cardiol. 1983;15(4):245-50. 【4.3-28】

29) Panciera DL, Keene BW, Mier HC. Administration of levothyroxine to euthyroid dogs does not affect echocardiographic and electrocardiographic measurements. Res Vet Sci. 1992;53(1):130-2. 【4.3-29】

30) Hoffman SJ, Vasko-Moser J, Miller WH, Lark MW, Gowen M, Stroup G. Rapid inhibition of thyroxine-induced bone resorption in the rat by an orally active vitronectin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302(1):205-11. 【4.3-30】

31) Gouveia CH, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. J Bone Miner Res. 1997;12(12):2098-107. 【4.3-31】

32) Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. J Bone Miner Res. 1992;7(10):1227-31. 【4.3-32】

33) Bates PC, Holder AT. The anabolic actions of growth hormone and thyroxine on protein metabolism in Snell dwarf and normal mice. J Endocrinol. 1988;119(1):31-41. 【4.3-33】

34) Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. Circulation. 1997 15;96(2):592-8. 【4.3-34】

35) Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, et al. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. Biochem Biophys Res Commun. 2003;308(3):439-44. 【4.3-35】

36) Koibuchi N. Developmental neurotoxicology of environmental chemicals by disruption of thyroid hormone action. Japanese Journal of Animal Psychology. 2011;61(1):15-21. 【4.3-36】

37) Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, et al. Mild maternal hypothyroxinemia during pregnancy induces persistent DNA hypermethylation in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene in mouse offspring. Thyroid. 2018;28(3):395-406. 【4.3-37】

38) 池田 斉. 診断群別臨床検査のガイドライン 2003 「甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症」. 2003:107-10. 【4.3-38】

39) Hare JE, Morrow CMK, Caldwell J, Lloyd WE. Safety of orally administered, USP-compliant levothyroxine sodium tablets in dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2018;41(2):254-65. 【4.3-88】

40) Ali ER. Assessment of functional lung impairment in patients with thyroid disorders. Egypt J Bronchol. 2016;10(3):337-47. 【4.3-89】

41) Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinos N, Bouros D. Respiratory muscle strength in hypothyroidism. Chest. 1992;102(1):189-94. 【4.3-90】