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

2.6.6 毒性試験の概要文

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 6
2.6.6.7 局所刺激性試験 8
2.6.6.8 その他の試験 8
2.6.6.9 考察及び結論 8
2.6.6.10 図表 9
2.6.6.11 参考文献 10

略語一覧表

略語	正式名	
	日本語	英語
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノ基転移酵素	Alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素	Aspartate aminotransferase
BrdU	ブロモデオキシウリジン	Bromodeoxyuridine
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CRF	副腎皮質刺激ホルモン放出因子	Corticotropin-releasing factor
E_2	エストラジオール	Estradiol
F1	第 1 世代	First filial generation
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle-stimulating hormone
fT_4	遊離チロキシン	Free thyroxine
GH	成長ホルモン	Growth hormone
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good laboratory practice
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	γ-glutamyl transpeptidase
GSH	グルタチオン	Glutathione
ICH	医薬品規制調和国際会議	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
LD_{50}	50%致死量	Lethal dose, 50%
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
Lef-1	リンパ系エンハンサー因子-1	Lymphoid enhancer factor-1
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing hormone
NPY	神経ペプチド Y	Neuropeptide Y
QSAR	構造活性相関	Quantitative structure-activity relationship
SCE	姉妹染色分体交換	Sister chromatid exchange
SHBG	性ホルモン結合グロブリン	sex hormone-binding globulin
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ	Superoxide dismutase
T_3	トリヨードチロニン	Triiodothyronine
T_4	チロキシン	Thyroxine
Tcf	T 細胞因子	T cell factor
TSH	甲状腺刺激ホルモン	Thyroid stimulating hormone

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　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）の薬理作用及び過剰投与時の影響については、既に長年にわたり多くの知見が得られている。また、本剤の静脈内投与による T_4 の曝露量は、あすか製薬が国内で約 50 年にわたる販売実績を有する T_4 の経口製剤（チラーヂン S 錠）投与時の曝露量を超えないことが、文献情報による検討から推察される（5.3.3.1-2）。

以上のことから、本剤の申請に当たって ICH ガイドラインに準拠した毒性試験の実施は不要と判断し、既に得られている T_4 の文献情報及び追加で実施したラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（GLP 非適用）を参考資料として、T_4 の毒性情報を以下にまとめた。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

雌雄マウス（n=8）及び雌雄ラット（雄：n=5、雌：n=5～7）に T_4 を単回投与（経口、皮下、腹腔内）した結果、マウスでは雌雄共に、いずれの投与経路も 2500 mg/kg の最大投与量において死亡は見られなかった。ラットでは、観察期間において累積死亡率が 50%を超えた用量は、経口投与で雌雄共に 2000 mg/kg 超、皮下投与で雄は 20 mg/kg、雌は 100 mg/kg、腹腔内投与で雄は 50 mg/kg、雌は 100 mg/kg であった（1.13.1-2）。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

雌性ラット（n=4）に本剤（T_4：10 及び 50 μg/kg）を 2 週間反復静脈内投与した結果、50 μg/kg 群で摂餌量の増加、網状赤血球数の増加、器官重量の変化（減少：甲状腺、増加：心臓、脾臓、腎臓）及び甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮が認められた。心臓、脾臓及び腎臓の病理組織学的検査に異常は認められず、血液化学的検査にも特記すべき変化は見られなかった（4.2.3.2）。

雄性ラット（n=10～12）に T_4 を 1000 μg/kg の用量で 2 週間反復腹腔内投与した結果、投与開始 3 日目以降に心筋のタンパク質合成の増加に起因した心肥大が見られた [1)]。

雄性ラットに T_4 を 100 μg/kg の用量で 2 週間反復腹腔内投与した結果、脳では、脂質過酸化を示唆する共役ジエン及びシッフ塩基の増加が認められた [2)]。

雄性ラット（n=10）に T_4 を 200 μg/kg の用量で 20 週間反復腹腔内投与した結果、投与 15 週目以降に大腿骨の骨塩量が減少した [3)]。

雄性ラット（n=10）に T_4 を 300 μg/kg の用量で 3 週間反復腹腔内投与した結果、大脳、肝臓及び心室のマロンジアルデヒドレベルの増加が認められた [4)]。

雄性ラット（n=5）に T_4 を 0.0012%の用量で 30 日間反復飲水投与した結果、心重量/体重比の増加、血清中 AST 及び ALT の増加が認められた [5)]。

雄性ラット（n=8）に T_4 を 0.0012%の用量で 5 週間反復飲水投与した結果、肝臓のグルタチオン（GSH）濃度の減少、GSH ペルオキシダーゼ活性及び GSH リダクターゼ活性の上昇、スーパ

ーオキシドジスムターゼ（SOD）活性及びカタラーゼ活性の上昇が見られた[6]。さらに、血清中の AST、ALT、LDH、γ-GTP 及び ALP が増加し、T_4 投与に起因した肝障害が示唆された[7]。

雄性ラット（n=6～12）に T_4 を 850 μg/kg の用量で約 8 ヵ月間反復飲水投与した結果、体重増加の抑制、腎臓、心臓及び副腎重量の増加が認められた。その他、酸素消費量の増加、腎障害（尿量、尿タンパク及び BUN の増加）が認められた[8]。

雄性ラット（n=6）に T_4 を 200 μg/head の用量で 8 週間反復筋肉内投与（週 3 回）した結果、体重増加の抑制、心肥大及び心拍数の増加が認められた。心臓には、心筋線維間に形質細胞、リンパ球を主体とする細胞浸潤が見られた[9]。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ヒトリンパ球を用いて 2×10^{-9}～0.5×10^{-4} mol/L の T_4 濃度で遺伝毒性を検討した結果、姉妹染色分体交換（SCE）試験では、高用量（>1.5 μmol/L）で SCE 頻度の増加が認められた[10]。

健常人の全血を用いて、0.125～1 μmol/L の T_4 濃度で小核試験を実施した結果、0.5 μmol/L 以上の濃度でリンパ球の小核発現頻度の増加が認められた。また、対照患者（n=49）、甲状腺機能亢進症患者（n=31）、甲状腺機能低下症患者（n=24）から末梢血リンパ球を採取して小核試験を実施した結果、甲状腺機能亢進症患者では、対照患者及び甲状腺機能低下症患者と比べて、リンパ球の小核発現頻度の増加が認められた[11]。

T_4 の変異原性について、Derek Nexus Ver.5.0.2 及び Sarah Nexus Ver.2.0.1 を用いた *in silico* QSAR（構造活性相関）手法で評価した結果、非変異原性物質に分類された（4.2.3.3.1）。

2.6.6.5　がん原性試験

T_4 のがん原性について、長期がん原性試験は実施していないが、2 段階発がんモデルによるプロモーション作用の検討結果が報告されている。

雄性ラット（n=30）に発がん物質 azoxymethane を 7.4 mg/kg の用量で 10 週間皮下投与（週 1 回）し、発がん物質の投与開始日から並行して、0.2 μg/kg の T_4 を 35 週間、2 日に 1 回の頻度で皮下注射し、持続的に吸収させた。T_4 投与群の血清中 T_4 濃度は媒体対照群の約 7.2 倍に上昇し、同群では、結腸腫瘍の発生率及び投与 9 週時の結腸粘膜上皮細胞の labeling index（BrdU の取込み）が増加した（35 週時に変化なし）[12]。

雄性ラット（n=30）に発がん物質 *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine を 25 μg/mL の用量で 25 週間飲水投与し、0.2 μg/kg の T_4 を 26 週から 52 週まで、2 日に 1 回の頻度で皮下注射し、持続的に吸収させた。T_4 投与群の血清中 T_4 濃度は媒体対照群の約 9.4 倍に上昇し、同群では、胃癌の発生率及び胃粘膜上皮細胞における labeling index（BrdU の取込み）が増加した[13]。

2.6.6.6　　生殖発生毒性試験

雌ラット（n=6～10）に T_4 を 1000 μg/kg の用量で 10～15 日間反復皮下投与し、その後妊娠させた結果、血清 T_3 及び T_4 濃度が上昇し、胎児数の増加及び早期の分娩が認められた。T_4 投与群の出生児は出生後 48 時間以内に死亡したが、その原因は母性行動や乳汁排出における障害によるものだった [14]。

雌ラット（n=18）に T_4 を 20 及び 30 μg/head の用量で交配前に 6 日間以上反復投与（投与経路不明）した結果、30 μg 群で黄体数、着床数及び出生児数は増加したが、妊娠期間及び出生児死亡率に変化は認められなかった [15]。

雄ラットに T_4 を 60 μg/head の用量で 3～4 週間反復筋肉内投与した結果、血清中の黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度の低下（LH は有意差なし）が認められたが、エストラジオール（E_2）及びテストステロン濃度に変化は見られなかった [16]。

雄ラット（n=15）に T_4 を 250 μg/kg の用量で 30 日間反復筋肉内投与した結果、精巣の総脂質、総グリセロール、総コレステロール及び総リン脂質濃度の低下が認められた。これらの変化は、30 日間の休薬後に正常レベルに回復した [17]。

雄ラット（n=10）に T_4 を 300 μg/kg の用量で 3 又は 8 週間反復腹腔内投与した結果、体重増加量の減少、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺重量の減少、精巣上体における精子数及び精子運動率の経時的な低下、並びに精巣の病理組織学的変化が認められた。血清の検査（n=8）では、LH、FSH 及びテストステロンの低下、並びに E_2 の上昇が認められた [18]。

雄ラット（n=4）に T_4 を 200 μg/kg の用量で 3 ヵ月間反復飲水投与した後に雌ラットと同居させた結果、交尾率及び受精率に異常は認められなかった [19]。

雌雄ラット（n=8）に T_3 を 16 μg/head の用量で 13 日間反復投与（投与経路不明）した。その結果、雄では、血清中 LH 濃度が上昇したが、下垂体中の LH 濃度、下垂体及び血清中の FSH 濃度、並びに精巣重量及び精嚢重量に変化は見られなかった。雌では、血清中の LH 濃度の低下が見られたが、卵巣重量に変化は認められなかった [20]。

妊娠ラット（n=6）に T_4 を 10 μg/head の用量で反復皮下投与した結果、母動物の血漿中 T_4 濃度は投与前の 10 倍に上昇し、胎児（120.1%）及び胎盤（114.6%）重量が増加したが、胎児数に変化は認められなかった。さらに、妊娠期に T_4 を 10、20 及び 50 μg/head の用量で反復皮下投与し自然分娩させた雌ラット（n=2～5）では、新生児の血漿中 T_4 濃度に変化は認められなかったが、出生時及び離乳時体重が増加し、成長の促進が認められた [21]。

妊娠 25 及び 26 日目のウサギ（n=4）に、T_4 を 250 μg/kg 又は T_3 を 125 μg/kg の用量で筋肉内投与した結果、T_4 投与群では、妊娠 27 日目の母体と胎児の血漿中遊離チロキシン（fT_4）及び T_3 濃度の上昇が認められた。T_3 投与群では、母体と胎児の血漿中 T_3 濃度が上昇したが、fT_4 濃度は低値であった。さらに、T_4 及び T_3 投与群の胎児では、血糖値上昇及び肝グリコーゲン含量の減少が認められた [22]。

雌新生児ラットに T_4 を生後 5 日目までに 4 回反復皮下投与（総投与量 135～225 μg）した結果、体重増加の抑制（n=22）、下垂体甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の低下（n=22）、並びに初回発情及び腟開口の遅延（n=33）が認められた[23]。

雌雄新生児ラット（雄：n=12、雌：n=10）に T_4 を 7.5 μg/head の用量で生後 1～12 日目まで反復皮下投与した結果、甲状腺機能亢進症の症状である早期開眼が認められた。成熟後には、扁桃体中心核の CRF ニューロンの減少及び基底外側部の NPY ニューロンの増加に伴う不安行動の減少が見られた[24]。

雌雄新生児ラット（n=8）に T_4 を 100、500 及び 5000 μg/kg の用量で生後 4～15 日目まで反復皮下投与した結果、耳下腺の用量依存的な発育促進が認められた[25]。

新生児ラットに T_4 を 1000 μg/kg の用量で生後 5 日目までの 4 日間に反復腹腔内投与した結果、7 日齢で脳コレステロールが増加（n=14）し、30～40 日齢における自発運動量の増加（n=8）が見られた[26]。

新生児ラット（n=20）に T_4 を 1000 μg/kg の用量で生後 1 日目から 3 あるいは 7 日間反復腹腔内投与した結果、網膜血管密度の低下が見られた。しかし、血管新生領域の変化は認められず、3 日間投与後 4 日間休薬した後に網膜血管密度の低下も見られなかった[27]。

雌雄新生児ラット（雄：n=3、雌：n=6）に T_4 を 27 μg/head の用量で生後 2 週間以内に 8 回腹腔内投与した結果、成熟後の性機能評価で、妊娠期間、初回分娩時期及び出生児体重に影響は見られなかったが、出生児数の減少が認められた[28]。

新生児ラット（n=8）に T_4 を 30 μg/head の用量で生後 1 日目から 5 日間、反復皮下投与した結果、78 日齢における下垂体における成長ホルモン（GH）含量が低下した[29]。

授乳期の雌ラット（n=7）に、T_4 を 200 μg/kg の用量で分娩後 20 日間飲水投与した結果、出生児において、体重減少、血漿中の fT_4 の上昇を伴う甲状腺機能亢進症及びテストステロン濃度の低下が認められた。また、雄の出生児（n=5）では、生殖細胞の成熟遅延に伴い、精細管径の減少と精子形成遅延が認められた[30]。

雌雄新生児ラット（雄：n=15、雌：n=24）に、高用量（135～150 μg/head）の T_4 を生後 7～10 日間投与し、甲状腺機能亢進状態を惹起したところ、離乳時体重の減少、初回発情の遅延、成熟後の下垂体及び甲状腺重量の減少が見られたが、雌ラットの妊娠率及び出生児死亡率に影響はなかった。また、新生児期に T_4 を投与した雌ラットと、無処置の雄ラットを交配させたところ、出生児（F1）に、性腺と甲状腺の機能異常が見られた（雌：離乳時体重の減少、腟開口及び初回発情の遅延など、雄：前立腺重量の減少）[31]。

妊娠期の母体の甲状腺ホルモン濃度が児に及ぼす影響の検討では、甲状腺摘除により甲状腺機能低下症を呈した妊娠ラット（n=15）の児は、甲状腺機能正常ラットと比較して低体重であり、皮質や海馬の細胞構築が変化し、記憶や学習行動の発達が阻害された。甲状腺機能低下症を呈した雌ラットに対して、妊娠以前から T_4 を 9.5 μg/kg の用量で投与し、妊娠 10 又は 13 日目以降は T_4 を 12.5 μg/kg の用量で離乳時（分娩後 21 日目）まで皮下投与して補充した結果、児に認められたこれらの変化は対照と同程度まで改善された[32]。

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8　その他の試験

本剤の分解生成物（不純物）　*類縁物質A　の安全性を評価するため、雌ラットに本剤（T_4：10 及び 50 μg/kg）又は不純物を [redacted]%添加した本剤（T_4：50 μg/kg、　*類縁物質A　：[redacted] μg/kg）を 2 週間反復静脈内投与した。その結果、不純物特異的な毒性はないと判断された（4.2.3.2）。

また、　*類縁物質A　の変異原性について *in silico* QSAR 手法で評価した結果、非変異原性物質に分類された（3.2.P.5.5）。したがって、内因性物質として知られている　*類縁物質A　[33)]は変異原性を示さないと判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.9　考察及び結論

（1）　所見の考察及び安全性の評価

T_4 の単回投与毒性試験の結果、マウスでは雌雄及び投与経路（経口、腹腔内、皮下）にかかわらず最大投与量の 2500 mg/kg まで死亡例は認められなかった。ラットでは、累積死亡率が 50%を超えた用量は、経口投与に比べて皮下及び腹腔内投与で低く、各投与経路による血中 T_4 濃度の差異が毒性に関連することが示唆された。なお、本剤を 50 μg/kg の用量で静脈内投与したときの最高血漿中 T_4 濃度（C_{max}）は 38.3 μg/dL であり（4.2.3.2）、各検査機関における血清中 T_4 のヒトの基準値（Ciba Corning Diagnostic Corp：4.5～12.5 μg/dL、SRL 株式会社：6.10～12.4 μg/dL）を大きく上回ったにもかかわらず、一般症状に異常は認められなかった。

T_4 の反復投与では、T_4 の生理学的作用に起因した心拍数及び酸素消費量の増加を伴う心肥大、網状赤血球数の増加、骨塩量の減少、並びに甲状腺ホルモンのフィードバックに起因して甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮が認められた。毒性学的に特に注意すべきは心臓に対する影響である。心臓は甲状腺ホルモンに対して感受性が高い臓器であり、甲状腺ホルモンは、心筋収縮力及び心拍数を増加させ [34)]、血圧を上昇させる。この作用は、甲状腺ホルモンの心筋への直接作用やβアドレナリン受容体の発現を増加させる間接作用に起因すると考えられている。これら運動過多による心臓の負荷増大やタンパク質の代謝回転促進作用が心肥大の進展に寄与していると考えられる。その他、T_4 投与による酸素消費量の増加は酸化ストレスを生じ、その継続した刺激に起因した心臓へのリンパ球を主体とした細胞浸潤や肝障害が誘発された可能性が考えられる。また、T_4 の反復投与により骨塩量の減少が認められ、これは T_4 の骨の代謝回転（骨吸収）の促進作用に起因したものと考えられる。

T_4 の変異原性について、*in silico* QSAR 手法で評価した結果、非変異原性物質に分類された。T_4 の染色体への影響を検討した結果、T_4 は高用量（*in vitro* 小核試験：≥0.5 μmol/L、SCE 試験：>1.5 μmol/L）で、弱い染色体切断作用を示した。このような染色体への影響には、酸素消費量増加に伴う酸化ストレスが関与している可能性が考えられる。

T_4のがん原性について、長期がん原性試験の成績はない。がん原性物質によるイニシエーション処置を施してT_4を投与したラットでは、血清中T_4濃度が対照群に比して 7～9 倍上昇し、消化管の腫瘍及びがんの発生頻度の増加が認められ、T_4の持続投与によるプロモーション作用が示されている。一方、腫瘍形成に関連する Tcf/Lef-1 を介したサイクリン D1 の転写活性化に対して、甲状腺ホルモンが負に制御していること[35]やT_4の長期投与患者で大腸がんリスクが低下した[36]との報告もあり、T_4の発がんリスクについては不明である。しかし、本剤は、有効成分であるT_4には変異原性がないと考えられることやT_4及びT_3濃度を生理学的濃度の範囲内とするための補充療法として使用することを考えると、臨床使用においてT_4の発がん性が問題となる可能性はないと考えられる。

生殖発生毒性については、主にラットで検討された。T_4投与により、雌雄ともに血清中 LH 濃度の変動（主に低下）が認められた。さらに、雄では精巣の脂質含量の低下、雌では、黄体数、着床数及び出生児数の増加が見られたが、交尾率及び受精率に投与の影響は認められず、いずれの試験でも催奇形性に関する報告はなかった。また、胎児期及び新生児期のT_4濃度の生理的範囲からの逸脱は、児の発育や成熟後の学習機能に影響を及ぼすことが示された。ヒトでは、甲状腺機能の低下及び亢進症患者では、甲状腺機能正常者と比べて、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、性腺刺激ホルモン及び性ホルモン濃度の変動、並びに妊娠率の低下が見られ、甲状腺機能異常と生殖異常との関連性が示されている[37]。

（2） 毒性総括

動物の曝露に関する情報は限られているが、本剤を用いたラットの反復静脈内投与試験では、C_{max}がヒトの基準値を大きく上回った。また、種々の投与経路（経口、皮下、腹腔内、筋肉内）で実施された動物実験における投与量のヒト等価用量は、臨床投与量の数倍～数十倍に相当し、各投与経路でおおむね同様の所見が認められていることから、多くの動物実験でT_4の十分な曝露があったものと推察された。したがって、本項及び安全性薬理試験の項で示した情報から、T_4の過量投与時の毒性については明らかであると考えられた。

毒性学的検討で認められた所見は、いずれも生理学的作用に起因して生じたものと考えられた。T_4の過剰投与により、特に心臓への影響が認められた。甲状腺機能亢進症患者では、心房細動の合併リスクが高いことが知られており、T_4の過剰投与により不整脈が誘発されるリスクがある。また、T_4が骨吸収を促進することから、過剰なT_4の長期継続投与により、骨塩量の減少に由来して骨折リスクが高まる可能性がある。しかし、本剤の臨床使用において、T_4は生理的な範囲内にあると考えられる（5.3.3.1-2）ことから、臨床使用における安全性への影響はないと判断された。

2.6.6.10 図表

該当なし

2.6.6.11 参考文献

1) Sanford CF, Griffin EE, Wildenthal K. Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in rats. Circ Res. 1978;43(5):688-94. 【4.3-52】

2) Wiktorska JA, Lewinski A, Sewerynek E. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates induced by thyrotoxicosis in rats. Neuro Endocrinol Lett. 2005;26(6):704-8. 【4.3-53】

3) Suwanwalaikorn S, Ongphiphadhanakul B, Braverman LE, Baran DT. Differential responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive L-thyroxine administration in adult rats. Eur J Endocrinol 1996;134(5):655-9. 【4.3-54】

4) Mogulkoc R, Baltaci AK, Oztekin E, Sivrikaya A, Aydin L. Effects of hyperthyroidism induced by L-thyroxin administration on lipid peroxidation in various rat tissues. Acta Biol Hung. 2006;57(2):157-63. 【4.3-55】

5) Subudhi U, Das K, Paital B, Bhanja S, Chainy GB. Alleviation of enhanced oxidative stress and oxygen consumption of L-thyroxine induced hyperthyroid rat liver mitochondria by vitamin E and curcumin. Chem Biol Interact. 2008;173(2):105-14. 【4.3-56】

6) Messarah M, Boulakoud MS, Boumendjel A, Abdennour C, El Feki A. The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats. C R Biol. 2007;330(2):107-12. 【4.3-57】

7) Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, et al. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. Exp Toxicol Pathol. 2010;62(3):301-10. 【4.3-58】

8) Berg BN. Effect of thyroxine on spontaneous nephrosis in the rat. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121(1):198-203. 【4.3-59】

9) Sandler G, Wilson GM. The Production of cardiac hypertrophy by thyroxine in the rat. Q J Exp Physiol coqn Med Sci. 1959;44:282-9. 【4.3-60】

10) Djelić N, Spremo-Potparevic B, Bajic V, Djelic D. Sister chromatid exchange and micronuclei in human peripheral blood lymphocytes treated with thyroxine *in vitro*. Mutat Res. 2006;604(1-2):1-7. 【4.3-61】

11) Raut YS, Bhartiya US, Kand P, Hawaldar RW, Asopa, RV, Joseph LJ, et al. Effect of L-Thyroxine on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes in clinical and experimental conditions. Ind J Clin Biochem. 2016;31(1):99-103. 【4.3-62】

12) Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Okuda S, Taniguchi H. Enhancement by thyroxine of experimental carcinogenesis induced in rat colon by azoxymethane. Int J Cancer. 1992;50(6): 974-6. 【4.3-63】

13) Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Yamamoto R, Taniguchi H. Enhancement by thyroxine of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. Br J Cancer. 1993;68(3): 515-8. 【4.3-64】

14) Rosato RR, Gimenez MS, Jahn G. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. Acta Endocrinol (Copenh). 1992;127(6):547-54. 【4.3-65】

15) Schultze AB, Noonan J. Thyroxine administration and reproduction in rats. J Anim Sci. 1979;30(5):774-6. 【4.3-66】

16) Schneider G, Kopach K, Ohanian H, Bonnefond V, Mittler JC, Ertel NH. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis during hyperthyroidism in the rat. Endocrinology. 1979;105(3):674-9. 【4.3-67】

17) Aruldhas MM, Valivullah HM, Srinivasan N, Govindarajulu P. Role of thyroid on testicular lipids in prepubertal, pubertal and adult rats. Biochim Biophys Acta. 1986;881(3):462-9. 【4.3-68】

18) Asker ME, Hassan WA, El-Kashlan AM. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats. Andrologia. 2015;47(6):644-54. 【4.3-69】

19) Jiang JY, Umezu M, Sato E. Characteristics of infertility and the improvement of fertility by thyroxine treatment in adult male hypothyroid rdw rats. Biol Reprod. 2000;63(6):1637-41. 【4.3-70】

20) Howland BE, Ibrahim EA. Hyperthyroidism and gonadotropin secretion in male and female rats. Experientia. 1973;29(11):1398-9. 【4.3-71】

21) Spencer GSG, Robinson GM. Stimulation of placental, fetal and neonatal growth by thyroxine administration to pregnant rats. J Endocrinol. 1993;139(2):275-9. 【4.3-72】

22) Devaskar UP, Devaskar SU, Sadiq HF, Chechani V. Ontogeny of plasma-free thyroxine and triiodothyronine concentrations during the perinatal period and maternofetal transfer of thyroid hormones in the rabbit. Dev Pharmacol Ther. 1986;9(2):115-23. 【4.3-73】

23) Gellert RJ, Bakke JL, Lawrence NL. Delayed vaginal opening in the rat following pharmacologic doses of T_4 administered during the neonatal period. J Lab Clin Med. 1971;77(3):410-6. 【4.3-74】

24) Yilmazer-Hanke DM, Hantsch M, Hanke J, Schulz C, Faber-Zuschratter H, Schwegler H. Neonatal thyroxine treatment: changes in the number of corticotropin-releasing-factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY) containing neurons and density of tyrosine hydroxylase positive fibers (TH) in the amygdala correlate with anxiety-related behavior of wistar rats. Neuroscience. 2004;124(2):283-97. 【4.3-75】

25) Ikeda R, Aiyama S, Redman RS. Effects of exogenous thyroid hormone on the postnatal morphogenesis of the rat parotid gland. Anat Rec. 2007;291(1): 94–104. 【4.3-76】

26) Schapiro S. Some physiological, biochemical, and behavioral consequences of neonatal hormone administration: cortisol and thyroxine. Gen Comp Endocrinol. 1968;10(2):214-28. 【4.3-77】

27) Mutapcic L, Wren SM, Leske DA, Fautsch MP, Holmes JM. The effect of L-thyroxine supplementation on retinal vascular development in neonatal rats. Curr Eye Res. 2005;30(12):1035-40. 【4.3-78】

28) Best MM, Duncan CH. Accelerated maturation and persistent growth impairment in the rat resulting from thyroxine administration in the neonatal period. J Lab Clin Med. 1969;73(1):135-43 【4.3-79】.

29) Pascual-Leone AM, Besa E, Hervas F, Escriva F, Alvarez C. Effects of L-thyroxine treatment on pituitary GH content of adult rats with neonatal thyrotoxicosis. Acta Endocrinol (Copenh). 1983;104(3):340-4. 【4.3-80】

30) Dahmani-Said S, Hamouli-Said Z, Kamel A, Hadj-Bekkouche F. Effects of thyroxine treatment during lactation on the testicular function of rats across different ages. Folia Histochemica et Cytobiologica. 2013;51(2):107-14. 【4.3-81】

31) Bakke JL, Lawrence NL, Robinson S, Bennett J. Endocrine Studies in the UntreatedF1 and F2 Progeny of Rats Treated Neonatally with Thyroxine. Biol Neonate. 1977;31(1-2):71-83. 【4.3-82】

32) Lu L, Yu X, Teng W, Shan Z. Treatment with levothyroxine in pregnant rats with subclinical hypothyroidism improves cell migration in the developing brain of the progeny. J Endocrinol Invest. 2012;35(5):490-6. 【4.3-83】

33) EMEA, 1998, Committee for veterinary medicinal products 3,5-Diiodo-L-tyrosine summary report (EMEA/MRL/320/97-FINAL). 【4.3-84】

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;96(2):592-8. 【4.3-34】

35) Natsume H, Sasaki S, Kitagawa M, Kashiwabara Y, Matsushita A, Nakano K, et al. Beta-catenin/Tcf-1-mediated transactivation of cyclin D1 promoter is negatively regulated by thyroid hormone. Biochem Biophys Res Commun. 2003;309(2):408-13. 【4.3-85】

36) Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Gruber SB. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(8):568-72. 【4.3-86】

37) Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev. 2010;31(5):702-55. 【4.3-87】

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

2.6.7 毒性試験概要表

あすか製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 反復投与毒性試験 4

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：AKP-015

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量[a]（μg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験	ラット/SD	静脈内	14日間	T_4：0、10、50 50（[redacted]%不純物[a]含有）	非適	あすか製薬	LEV2GT[redacted]11	4.2.3.2

[a]　*類縁物質A　（[redacted] μg/kg）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.2　反復投与毒性試験

被験物質：AKP-015

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（μg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量[a]（μg/kg）	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD	静脈内投与［[redacted]%塩化ナトリウム溶液/水酸化ナトリウム溶液（pH[redacted]）（[redacted]）混液］	14 日間	T_4：0、10、50 50（[redacted]%不純物[a]含有）	雌 4	求めなかった。	T_4の 50 μg/kg 群で摂餌量の増加、網状赤血球数及び比率の増加、甲状腺重量の減少、心臓、脾臓及び腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、T_4の 50 μg/kg 群で甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮及び脾臓リンパ濾胞の発達が認められた。 [redacted]%不純物を添加したT_4の 50 μg/kg 群においても同様の変化が認められ、不純物特異的な毒性は認められなかった。	LEV2GT[redacted]11

[a]　*類縁物質A　[redacted] μg/kg）

*新薬承認情報提供時に置き換え