

オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

富士フイルム RI ファーマ株式会社

(空白ページ)

2.6.1 緒言

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、Mallinckrodt Medical Inc./米国 (現 Covidien plc) で開発された、ソマトスタチン受容体発現腫瘍の診断を効能とした放射性医薬品である。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、注射用ペンテトレオチドと塩化インジウム (^{111}In) 溶液 (ペンテトレオチド用) を用いて簡便な操作で用時調製でき、かつ安定的に高い標識率で調製可能である。

ソマトスタチンは、視床下部、膵臓、消化管などに広く分布するペプチドホルモンであり、ソマトスタチン受容体を介して、下垂体前葉における成長ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン分泌抑制作用をはじめ、消化管でのガストリン、VIP (vasoactive intestinal polypeptide)、セクレチン、膵臓でのグルカゴン、インスリンなど、種々のホルモン分泌抑制作用を発揮する。また、ソマトスタチン受容体は、脳、下垂体前葉、副腎髄質、膵臓、消化管といった各種ソマトスタチン標的組織のみならず、ソマトスタチン標的細胞由来の腫瘍組織にも高度に発現している。

そこで、Sandoz Pharma AG/スイス (現 Novartis Pharmaceuticals Corporation) はソマトスタチン誘導体として、ソマトスタチンよりも血中半減期が長く、かつその構造中にソマトスタチン受容体と結合すると考えられる4つのアミノ酸配列 (Phe-D-Trp-Lys-Thr) を有するオクトレオチド酢酸塩を開発した。オクトレオチド酢酸塩は1989年3月に消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善、1991年6月に先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、ソマトメジーンC分泌過剰状態及び諸症状の改善、また2004年10月には進行・再発癌の消化管閉塞に伴う消化器症状の改善を効能・効果として、本邦でも承認を受けている。

ペンテトレオチドは、オクトレオチドのN-末端にキレート剤であるジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を付加させることにより、ソマトスタチン受容体への選択的な結合性とキレート形成能を併せ持った構造を有している (図 2.6.1-1)。このペンテトレオチドを、画像診断に適した放射性核種であるインジウム 111 で標識したインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、ソマトスタチン受容体発現腫瘍の診断を効能とした放射性医薬品として、米国やヨーロッパをはじめとした世界各国で承認され、OctreoScan[®]の商品名で市販されている。

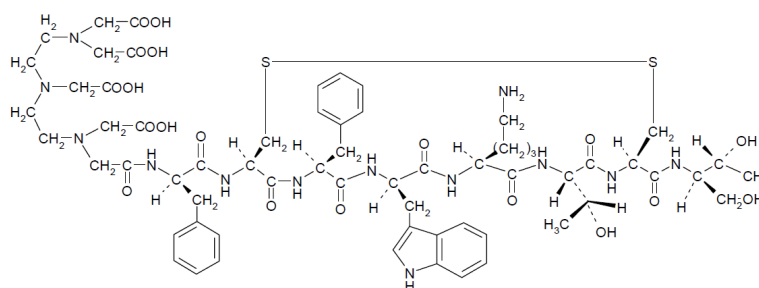


図 2.6.1-1 ペンテトレオチドの構造式

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ
用法・用量	1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製 バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。 2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ 通常、成人には本品 111MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。 必要に応じて、断層像を追加する。

以下の項では、非臨床試験で得たインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液に関する薬理、薬物動態及び毒性試験結果の概要に基づいて、その特徴を論述する。

(最終ページ)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

富士フイルム RI ファーマ株式会社

(空白ページ)

2.6.2 目次

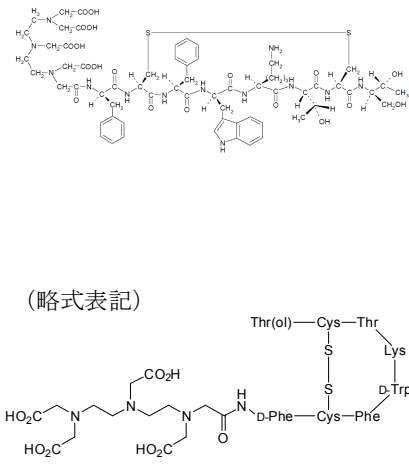
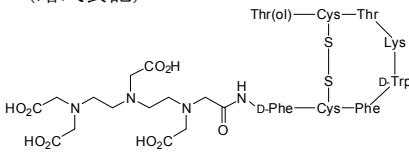
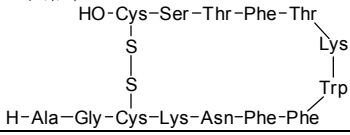
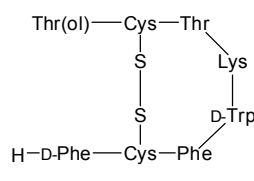
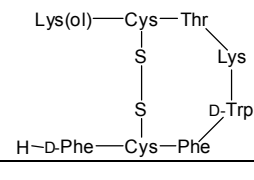
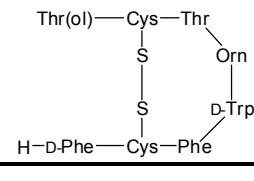
2.6.2 薬理試験の概要文.....	4
2.6.2.1 まとめ.....	6
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	7
2.6.2.1.2 副次的薬理試験.....	7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	7
2.6.2.2.1 SSTTR への結合性評価	7
2.6.2.2.2 SSTTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能.....	9
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	13
2.6.2.3.1 成長ホルモン分泌抑制作用	13
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	15
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	15
2.6.2.6 考察及び結論.....	15
2.6.2.7 図表.....	18
2.6.2.8 参考文献.....	19

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2-1 薬理試験の概要文及び概要表で用いた略語一覧表

略語	内容
cpm	Counts per Minute 1 分間あたりの計数率
DTPA	Diethylenetriaminepentaacetic acid ジエチレントリアミン五酢酸
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
IC ₅₀	Concentration of Inhibitor Producing 50% Inhibition 50%阻害を示す薬物濃度
SSTR	Somatostatin Receptor ソマトスタチン受容体
%dose	%投与量 投与放射能に対する百分率

表 2.6.2-2 薬理試験の概要文及び概要表で用いた関連化合物の略語一覧表

略語	構造式	化学名又は説明
ペンテトレオチド	 (略式表記) 	JAN : (-)-N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl] (carboxymethyl)amino]ethyl]-N- (carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl- L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl- L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1- (hydroxymethyl)propyl]- L-cysteinamide,cyclic (3-8)-disulfide CAS : L-Cysteinamide, N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl] (carboxymethyl)amino]ethyl]-N- (carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl- L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl- L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1- (hydroxymethyl)propyl]-,cyclic (3-8)-disulfide オクトレオチドにジエチレントリアミン五酢 酸 (DTPA) を結合させた化合物
インジウムペンテ トレオチド (¹¹¹ In)		上記ペンテトレオチドとインジウム 111 が 1 : 1 で配位結合した錯体
インジウムペンテ トレオチド (¹¹⁵ In)		上記ペンテトレオチドとインジウム 115 が 1 : 1 で配位結合した錯体
ソマトスタチン 14	(略式表記) 	14 個のアミノ酸からなるソマトスタチン 成長ホルモン放出抑制因子 ソマトトロピン放出抑制因子
オクトレオチド	(略式表記) 	L-Cysteinamide, D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl- D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2- hydroxy-1- (hydroxymethyl)propyl]-, cyclic (2-7)-disulfide 生体内安定性を高めたソマトスタチン誘導体
[Lys(ol) ⁸]-オクトレ オチド	(略式表記) 	オクトレオチドの N-末端から 8 個目のアミノ アルコール誘導体 1-Threoninol (Thr(ol)) を 6-Hydroxyl-L-norleucine (Lys(ol)) に置換した化 合物
[Orn ⁵]-オクトレオ チド	(略式表記) 	オクトレオチドの N-末端から 5 個目のアミノ 酸 L-Lysine を L-Ornithine に置換した化合物

2.6.2.1 まとめ

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、インジウム 111 (物理的半減期 2.8047 日) にてペンテトレオチドを標識した放射性医薬品である。注射用ペンテトレオチド (1 バイアル当たりペンテトレオチド $10\ \mu\text{g}$ を含む凍結乾燥製剤) に、用時塩化インジウム (^{111}In) 溶液 (ペンテトレオチド用) を加えて調製する。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の薬理試験に関する試験成績を以下にまとめる。

本概要文では、新たな試験を実施せず、ペンテトレオチドを最初に合成した Erasmus University / オランダ及び Sandoz Pharma AG / スイス (現 Novartis Pharmaceuticals Corporation) の公表文献を参考資料とし、これに基づいて論述した。

効力を裏付ける試験として、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 及びその類縁物質のソマトスタチン受容体 (SSTR) への結合性について評価した。また、SSTR 発現腫瘍を移植した担癌モデル動物を用いて、*in vivo* における集積機序及び腫瘍描出能について評価した。

副次的薬理試験としては、ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びオクトレオチドを用いて、ラット脳下垂体前葉細胞における成長ホルモン分泌抑制作用について評価した。

安全性薬理については、公表論文等から検討し、2.6.2.6 項に考察を記載した。

薬理に関する試験一覧を表 2.6.2-3 に示す。

表 2.6.2-3 薬理に関する試験一覧表

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設
効力を裏付ける試験				
SSTR への結合性評価	ラット大脳皮質膜標品	インジウムペンテトレオチド (^{115}In)、インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	<i>In vitro</i>	Erasmus University (オランダ) / Sandoz Pharma AG (スイス)
SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能	雄性 Lewis 系ラット	インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	静脈内	Erasmus University (オランダ) / Sandoz Pharma AG (スイス)
副次的薬理試験				
成長ホルモン分泌抑制作用	雌性ラット下垂体前葉細胞	ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In)	<i>In vitro</i>	Erasmus University (オランダ) / Sandoz Pharma AG (スイス)

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

SSTR への結合性評価において、ラット大脳皮質膜標品の SSTR へのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合は、過剰なオクトレオチドにより 90%以上が阻害された。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合部位に対する競合阻害実験の結果、ソマトスタチン 14 及びオクトレオチドは高い結合阻害活性 (50%阻害を示す薬物濃度 (IC_{50} 値) は 0.1~1 nmol/L) を示し、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びペンテトレオチドも比較的高い結合阻害活性 (IC_{50} 値は 1~10 nmol/L) を示した。[Orn⁵]-オクトレオチド及び[Lys(ol)⁸]-オクトレオチドは低い結合阻害活性を示した。以上から、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、オクトレオチドの構造部位で SSTR に特異的に結合し、この結合能は比較的高いと考えられた。

SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能試験において、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、投与後 24 時間のガンマカメラ画像により、移植したラットの腫瘍を明瞭に描出した。一方、オクトレオチド前処置ラットにおいては、腫瘍への放射能集積の低下により腫瘍は描出されなかった。以上から、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) が SSTR を介して腫瘍に集積することが腫瘍移植ラットで示された。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

成長ホルモン分泌抑制作用に関する *in vitro* 試験において、ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) には、ラット下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌抑制作用が認められたが、その効力はオクトレオチドの約 1/10 であった。以上より、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の成長ホルモン分泌抑制作用は、オクトレオチドよりも弱いと考えられた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 SSTR への結合性評価

..... 添付資料 4.2.1.1.1

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の SSTR への結合特異性について、ラット大脳皮質膜標品の SSTR を用いて、過剰なオクトレオチド存在下における結合阻害により評価した。また、SSTR へのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 結合に対するソマトスタチン 14 及び 5 種類のソマトスタチン誘導体 (オクトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In)、ペンテトレオチド、[Orn⁵]-オクトレオチド及び[Lys(ol)⁸]-オクトレオチド) の各阻害活性を比較した。

[方法]

ラット大脳皮質膜標品を用いたソマトスタチン誘導体の SSTR への結合性評価に関する報告がされており¹⁾、これを参考に実施した。ラット大脳皮質を氷冷下で切開し、10 mmol/L HEPES 緩衝液 (pH 7.6) 中でホモジナイズし、遠心分離及び洗浄して大脳皮質膜標品を得た。試験管に、たん白質質量で 50 µg の大脳皮質膜標品、約 2×10^5 cpm のインジウムペンテトレオチド (^{111}In) (比放射能 17~25 MBq/µg) 及びソマトスタチン 14 又はその誘導体 (最終濃度

0.01～1000 nmol/L)を最終容量 300 μ Lになるように加え、室温で 30 分間インキュベートした。GF/C フィルター (Whatman) を用いた急速ろ過によりインキュベートを終了させ、フィルターに結合した放射能を測定した。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の特異的結合量は、全結合量から過剰量のオクトレオチド (100 nmol/L) 存在下での結合量 (非特異的結合量) を差し引いた値と定義した。実験を 3 回繰り返し、特異的結合量に対する結合阻害曲線を作成した。

[結果]

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の SSTR への結合は、過剰のオクトレオチドで 90%以上阻害された。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、オクトレオチドの構造部位で SSTR に特異的に結合したと考えられた。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合部位に対する競合阻害実験の結果、ソマトスタチン 14 及びオクトレオチドは高い結合阻害活性 (IC_{50} 値は 0.1～1 nmol/L) を示し、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びペンテトレオチドも比較的高い結合阻害活性 (IC_{50} 値は 1～10 nmol/L) を示した (図 2.6.2-1)。一方、成長ホルモン放出阻害において効果の低い[Orn⁵]-オクトレオチド及び[Lys(ol)⁸]-オクトレオチドは、低い結合阻害活性を示した。なお、遊離インジウム 115 はインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合に影響を与えなかった。

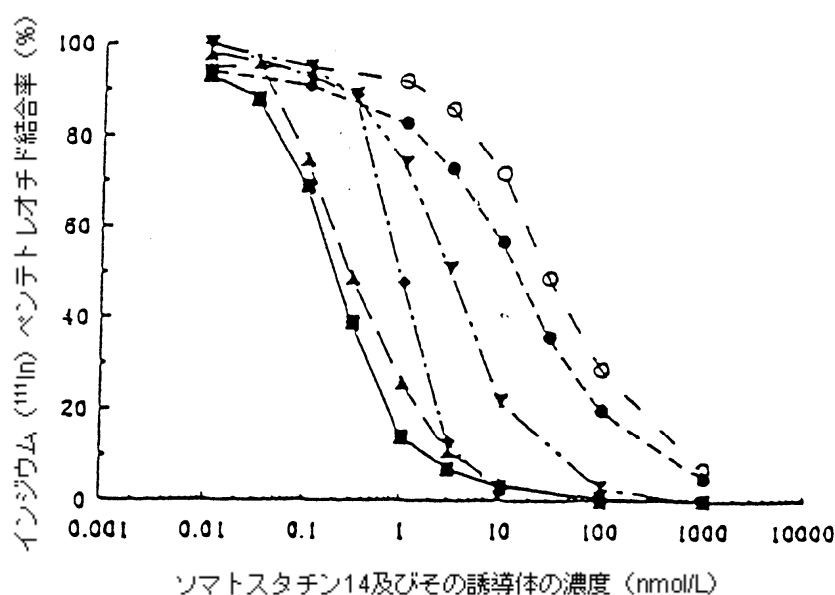


図 2.6.2-1 SSTR への結合阻害活性 (*In vitro*)

■: ソマトスタチン 14、▲: オクトレオチド、◆: インジウムペンテトレオチド (^{115}In)、▼: ペンテトレオチド、●: [Orn⁵]-オクトレオチド、○: [Lys(ol)⁸]-オクトレオチド。
各値は、n=3 の平均値を示した。最大標準誤差<5%。

2.6.2.2.2 SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能

添付資料 4.2.1.1.2

ラットに移植した SSTR を有する腫瘍において、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) が SSTR を介して腫瘍に集積することを確認した。また、ガンマカメラ画像による腫瘍描出能の評価を行った。

[方法]

動物はすべて雄性 Lewis 系ラットを使用した。ラット 9 匹の左右後肢に、SSTR の発現が証明されているラット膵臓癌由来 CA20948 細胞を移植した。このうち 5 匹には、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与 30 分前にオクトレオチド (1 mg/匹) を皮下投与した。作製したすべての腫瘍移植ラット 9 匹及び対照ラット 4 匹に、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) (18.5 MBq、ペンテトレオチドとして 0.5~1.0 μg) を静脈内投与し、投与直後から 1 分間隔で 30 分後までガンマカメラにより動的画像収集を行った。この画像を用いて、血中放射能については、心臓領域上で測定した放射能の投与放射能に対する割合を血中放射能分布率 (%dose) として求めた。また、腎尿路系の排泄については、腎臓及び膀胱領域上で測定した放射能の投与放射能に対する割合を腎臓 (膀胱を含む) 中放射能分布率 (%dose) として求めた。腫瘍領域の放射能については、腫瘍領域上で測定した投与後 1 分の放射能に対する、各時点 (投与後 3、5、10、20 及び 30 分) の腫瘍領域放射能の百分率で示した。静止画像の撮像については、動的画像を撮像した腫瘍移植ラット 9 匹を用いて、投与後 30 分及び 24 時間に収集した。なお、投与及び撮像は、すべてエーテル麻酔下で実施した。また、投与後 24 時間に、使用したすべてのラットの各組織を解剖採取し、その放射能を半導体検出器によるマルチチャンネル分析器で測定した。解剖採取した各組織の質量を測定し、単位質量当たりの放射能濃度 (%dose/g) を算出した。

腎臓内の分布については、雄性 Lewis 系ラット 2 匹にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) (74 MBq、ペンテトレオチドとして 1.0 μg) を静脈内投与し、投与後 2 及び 24 時間に解剖採取した腎臓を用いて、10~15 μm 厚の凍結切片を作製し、オートラジオグラフィーにより評価した。

統計解析は、Student の t 検定又は分散分析で行った。

[結果]

①集積機序

ガンマカメラの動的画像において、血中放射能分布率 (%dose) は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後 30 分まで、腫瘍移植ラットと対照ラットの間で差は認められなかった。腎臓 (膀胱を含む) 中放射能分布率 (%dose) の結果から、対照ラットでは投与放射能の約 50% が投与後 30 分以内に腎臓 (膀胱を含む) 中へ分布し、放射能が主として腎尿路系から排泄されると考えられた。また、腫瘍移植ラットでは対照ラットに比べ腎尿路系の排泄が有意に低下した ($P < 0.05$)。なお、オクトレオチド 1 mg/匹の前処置は、血中及び腎臓 (膀胱を含む) 中

放射能分布率に影響を与えなかったため、図 2.6.2-2 ではオクトレオチド前処置なしと併せて図示した。

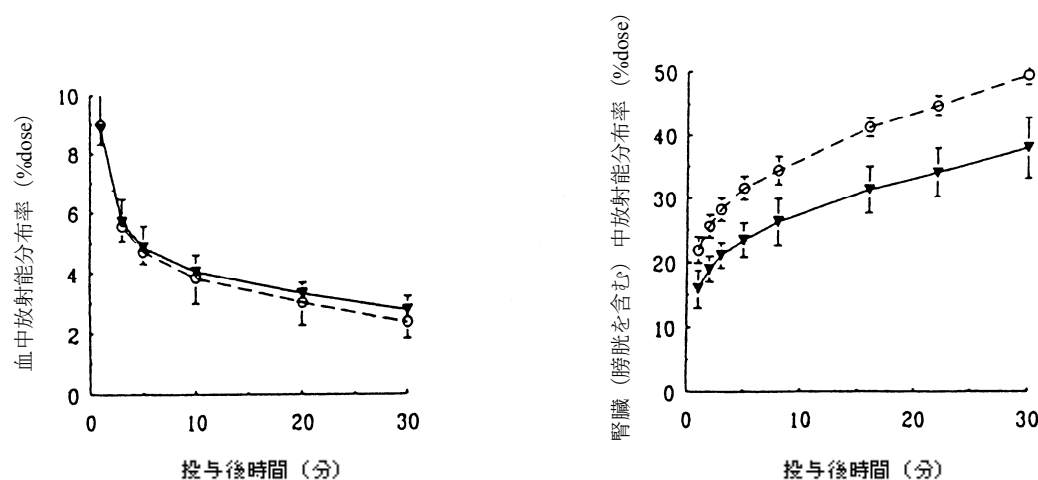


図 2.6.2-2 ラットにおける血中及び腎臓（膀胱を含む）中放射能分布率

○：対照ラット（n=4）、▼：腫瘍移植ラット（n=9）、各値は、平均値±標準偏差で示した。
血中放射能分布率（%dose）は、心臓領域上で測定した放射能の投与放射能に対する割合として求めた。

腫瘍領域の放射能の経時変化について、図 2.6.2-3 に示す。オクトレオチド前処置なし腫瘍移植ラットにおいて、腫瘍領域放射能の経時的な上昇は、投与直後から観察され、30 分以内にピークに達した。一方、オクトレオチド前処置においては、投与後 1 分の値に対して、腫瘍領域放射能の明らかな上昇は認められず、前処置なしと比較して有意に低下した ($P<0.001$)。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は SSTR を有する腫瘍を移植したラットにおいて、投与直後から速やかに SSTR と特異的に結合し、腫瘍へ集積することが *in vivo* でも示された。

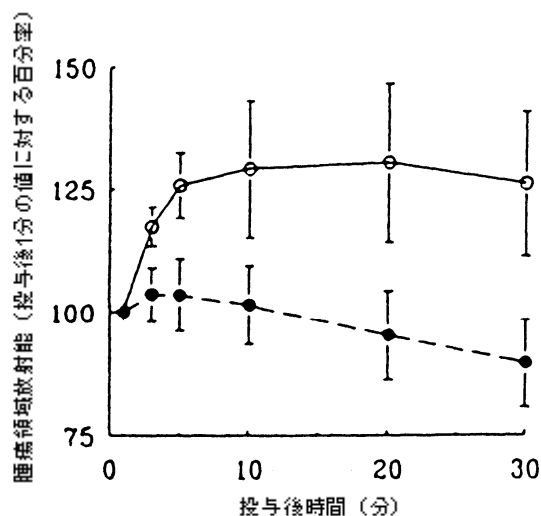


図 2.6.2-3 腫瘍移植ラットにおける腫瘍領域放射能の経時変化

○：オクトレオチド前処置なし（n=4）、●：オクトレオチド前処置あり（n=5）。
各値は、平均値±標準偏差で示した。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後 24 時間に解剖採取した各組織中の放射能濃度 (%dose/g) について、表 2.6.2-4 に示す。腫瘍については、オクトレオチド前処置群の放射能濃度 0.025%dose/g と比較して、オクトレオチド前処置なし群の放射能濃度 0.09%dose/g の方が有意に高かった ($P<0.001$)。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、投与後 24 時間においても SSTR を介して腫瘍へ集積していると考えられた。

また、副腎及び腎臓に腫瘍よりも高い放射能濃度 (%dose/g) が認められた。副腎の放射能濃度はオクトレオチド前処置により有意に低下し ($P<0.001$)、SSTR を介した集積であると考えられた。しかし、腎臓の放射能濃度には、オクトレオチド前処置の影響は認められず、SSTR 以外の関与が考えられた。

腎臓内の分布については、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後 2 及び 24 時間に解剖採取した腎臓のオートラジオグラフィーの結果から、近位尿細管に放射能が確認されたが、糸球体では確認されなかった。

表 2.6.2-4 インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後 24 時間の組織中放射能濃度

組織	対照ラット ^a	腫瘍移植ラット	
		オクトレオチド前処置なし ^b	オクトレオチド前処置あり ^c
	%dose/g	%dose/g	%dose/g
腎臓	2.2 ± 0.6	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.7
肝臓	0.041 ± 0.012	0.038 ± 0.003	0.039 ± 0.011
心臓	0.012 ± 0.002	0.012 ± 0.004	0.011 ± 0.001
腸 ^d	0.13 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.06
脾臓	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.02
副腎	2.0 ± 0.4	2.2 ± 0.6	0.19 ± 0.04 [*]
肺	0.019 ± 0.003	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.003
屠体	0.0049 ± 0.0010	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001
血液	0.008 ± 0.001	0.030 ± 0.016	0.018 ± 0.007
尿	0.14 ± 0.04	0.18 ± 0.13	0.34 ± 0.58
腫瘍		0.09 ± 0.04	0.025 ± 0.008 [*]

各値は、平均値±標準偏差で示した。a - n=4、b - n=4、c - n=5。

d - 脾臓を含む。* - P<0.001 vs. オクトレオチド前処置なし。

②腫瘍描出能

ガンマカメラ画像の解析より得られた腫瘍への放射能分布率(%dose)の信頼性を確認するため、解剖採取した腫瘍を半導体検出器で測定した放射能分布率(%dose)と比較した(表 2.6.2-5)。ガンマカメラ画像から得られた放射能分布率は、半導体検出器で測定した放射能分布率とよく一致したことから、ガンマカメラ画像で定量評価が可能であることを確認した。

腫瘍移植ラットに、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)を静脈内投与後 30 分及び 24 時間にガンマカメラで撮像した静止画像を図 2.6.2-4 に示す。投与後 30 分に比べ 24 時間の方が、腫瘍の描出能に優れていた。また、画像観察から、オクトレオチド前処置による腫瘍への放射能分布の低下を、視覚的に判別することが可能であった。更に、この放射能分布低下をガンマカメラ画像から定量的に解析することも可能であった(表 2.6.2-5)。

表 2.6.2-5 各放射能測定法から算出した腫瘍の放射能分布率（%dose）

組織	群	方法	投与後 24 時間（%dose）
腫瘍	オクトレオチド前処置なし ^a	A ^c	0.8 ± 0.3
		B ^c	0.9 ± 0.4
	オクトレオチド前処置あり ^b	A ^d	0.25 ± 0.28 [*]
		B ^d	0.25 ± 0.08 [*]

方法 A：ガンマカメラ画像の解析により求めた。

方法 B：解剖採取した腫瘍を半導体検出器で測定した。

各値は、平均値±標準偏差で示した。

a - 腫瘍質量 12 ± 5 g、b - 腫瘍質量 11 ± 4 g。

c - n=4（腫瘍数 8）、d - n=5（腫瘍数 10）。

* - P<0.001 vs. オクトレオチド前処置なし。

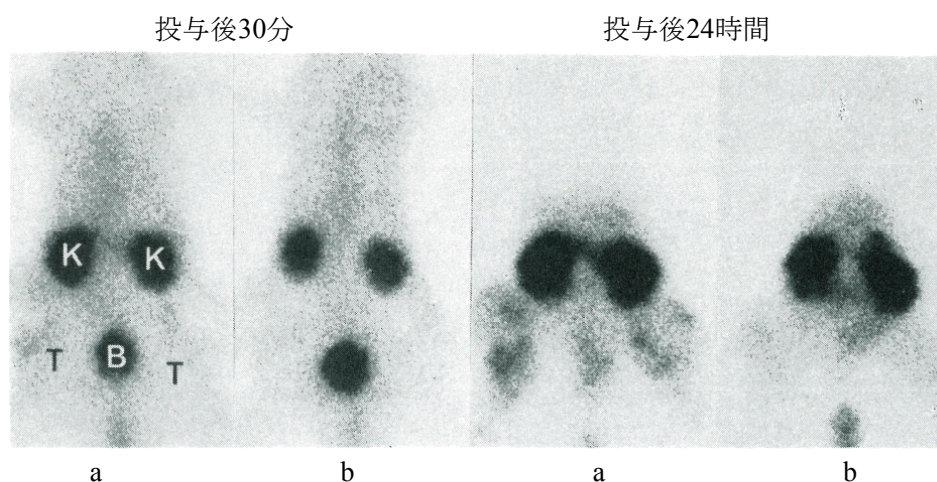


図 2.6.2-4 SSTR を有する腫瘍移植ラットのガンマカメラ画像

a：オクトレオチド前処置なし
K：腎

b：オクトレオチド前処置あり
B：膀胱 T：腫瘍

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 成長ホルモン分泌抑制作用

..... 添付資料 4.2.1.1.1

成長ホルモンは、下垂体前葉から分泌される 191 個のアミノ酸からなるポリペプチドであり、生体内ではソマトスタチンが下垂体前葉の SSTR を介して分泌抑制の調節を行っている。既報告²⁾の方法を用いて、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 注射液の成長ホルモン分泌抑制作用を検討した。ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (¹¹⁵In) の成長ホルモン分泌抑制作用をオクトレオチドと比較することで評価した。

[方法]

雌性ラット下垂体前葉細胞 (1×10^5 cells/mL/well) を培養後、ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びオクトレオチド (最終濃度: 0及び0.001~100 nmol/L) を添加し、培養液中で4時間インキュベートした後、培養液中の成長ホルモン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

[結果]

結果を図 2.6.2-5 に示す。ソマトスタチン誘導体の非存在下における成長ホルモン濃度を対照とし、これに対する割合 (%) で成長ホルモンの分泌率を示した。ペンテトレオチド及びオクトレオチドは共に、濃度依存的に成長ホルモンの分泌を抑制したが、ペンテトレオチドの効力は、オクトレオチドと比較して約 1/10 であった。インジウムペンテトレオチド (^{115}In) の成長ホルモン分泌抑制作用は、ペンテトレオチドと同等であった。以上より、ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) の成長ホルモン分泌抑制作用は、オクトレオチドよりも弱いと考えられた。なお、遊離インジウム 115 は成長ホルモンの分泌に影響を与えなかった。

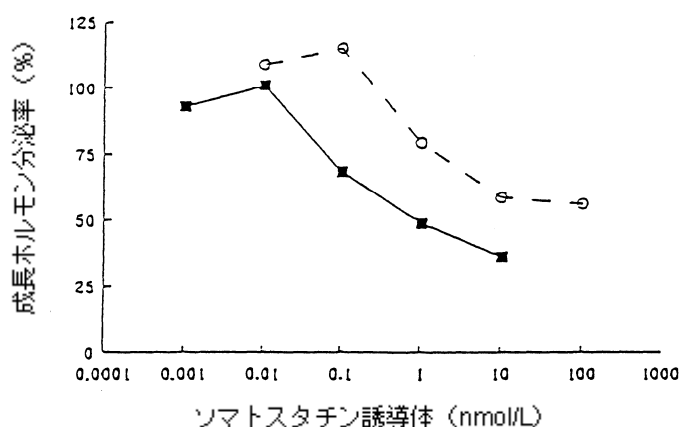


図 2.6.2-5 ソマトスタチン誘導体の成長ホルモン分泌抑制作用

■ : オクトレオチド、○ : ペンテトレオチド

各値は、n=4 の平均値で示した。最大標準誤差<10%。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施しなかった。安全性薬理については、公表論文等から検討し、2.6.2.6 項に考察を記載した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドにジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を結合させたペンテトレオチドをインジウム 111 で標識した化合物であり、オクトレオチド構造が SSTR と結合する。

SSTR への結合性評価

SSTR への結合性評価において、ラット大脳皮質膜標品の SSTR へのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合性は、過剰なオクトレオチドにより 90%以上が阻害された。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合部位に対する競合阻害実験の結果、ソマトスタチン 14 及びオクトレオチドは高い結合阻害活性 (IC_{50} 値は $0.1\sim 1\text{ nmol/L}$) を示し、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びペンテトレオチドも比較的高い結合阻害活性 (IC_{50} 値は $1\sim 10\text{ nmol/L}$) を示した。[Orn⁵]-オクトレオチド及び[Lys(ol)⁸]-オクトレオチドは低い結合阻害活性を示した。以上から、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、オクトレオチドの構造部位で SSTR に特異的に結合し、この結合能は比較的高いと考えられた。

SSTR には 5 つのサブタイプ (SSTR1～SSTR5) が存在することが報告されており³⁾、オクトレオチド、ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) のサブタイプに対する IC_{50} 値が明らかになっている (表 2.6.2-6)⁴⁾。SSTR のサブタイプ (SSTR1～SSTR5) をそれぞれ発現している細胞株を用いて、 ^{125}I -[Leu⁸, D-Trp²², Tyr²⁵]-ソマトスタチン 28 (28 個のアミノ酸からなるソマトスタチン誘導体をヨウ素 125 で標識した化合物) の結合に対する競合阻害実験の結果、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びペンテトレオチドは、SSTR1 及び SSTR4 に対する結合性は認められず、SSTR2 に対しては最も高い結合性を示しており、SSTR サブタイプの結合選択性はオクトレオチドに類似していた。SSTR2 及び SSTR5 における IC_{50} 値に関しては、オクトレオチドよりも高く、DTPA の導入により結合性の低下が認められた。

表 2.6.2-6 ヒト SSTR サブタイプ (SSTR1~5) に対するソマトスタチン誘導体の IC₅₀ 値 ⁴⁾

ソマトスタチン誘導体	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
インジウムペンテトレオチド (¹¹⁵ In)	>10000 ^a	22 ± 3.6 ^a	182 ± 13 ^a	>1000 ^a	237 ± 52 ^a
ペンテトレオチド	>10000 ^b	12 ± 2 ^a	376 ± 84 ^a	>1000 ^a	299 ± 50 ^b
オクトレオチド	>10000 ^a	2.0 ± 0.7 ^a	187 ± 55 ^c	>1000 ^d	22 ± 6 ^a

各値は、平均値±標準誤差 (nmol/L) で示した。a - n=5、b - n=6、c - n=3、d - n=4 の結果を示した。

SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能

SSTR を有する腫瘍移植ラットにおいて、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) を静脈内投与した直後から腫瘍領域の放射能が上昇し、30 分以内にピークに達することが、ガンマカメラ画像の解析によって確認された。一方、オクトレオチド前処置により、腫瘍領域の放射能は前処置なしと比較して有意に低下した (P<0.001)。インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) は SSTR を有する腫瘍を移植したラットにおいて、投与直後から速やかに SSTR と特異的に結合し、腫瘍へ集積することが *in vivo* でも示された。また、投与後 24 時間の撮像終了後に、解剖採取した腫瘍を半導体検出器で放射能測定した結果、オクトレオチド前処置群より前処置なし群の方が、腫瘍の放射能濃度 (%dose/g) が有意に高かった (P<0.001)。このことから、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) は、投与後 24 時間においても SSTR を介して腫瘍へ集積していると考えられた。

心臓領域上で測定した血中放射能分布率 (%dose) は、投与後 30 分まで、腫瘍移植ラットと対照ラットに差が認められなかった。排泄は主に腎尿路系であり、対照ラットでは投与放射能の約 50%が投与後 30 分以内に腎尿路系から排泄された。また、腫瘍移植ラットでは対照ラットに比べ投与後 30 分までの腎尿路系の排泄が有意に低下したことから、腫瘍の存在が腎尿路系の排泄に影響を与えていると考えられた。

投与後 24 時間において、腫瘍よりも高い放射能濃度が副腎及び腎臓に認められた。副腎の放射能濃度は、オクトレオチド前処置により低下した (P<0.001)。副腎にはオクトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) との結合親和性の高い SSTR2 の存在が報告されている ³⁾。更に、SSTR2 をノックアウトしたマウスにおいては、副腎のインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) の放射能濃度低下が認められている ⁵⁾。以上のことから、副腎への分布は SSTR2 を介する特異的なものであると考えられた。一方、腎臓の放射能濃度には、オクトレオチド前処置による影響は認められなかった。また、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 投与後 2 及び 24 時間の腎臓オートラジオグラフィーにおいて、近位尿細管に放射能の分布が確認され、糸球体には認められなかった。近年の研究において、近位尿細管上皮細胞に高発現しているメガリン/キュービリン システムが、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) の腎臓集積に関与していることが示唆されている ⁶⁾。血液から糸球体を通してろ過された様々なたん白質、ペプチド及びアミノ酸は、近位尿細管上皮細胞のメガリン/キュービリン システムを介して再吸収され、代謝される。インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) もこのシステムを介して再吸収される

と予想される。実際に、腎臓のメガリンを欠損させたトランスジェニックマウスにおいて、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腎臓中放射能濃度が、正常マウスの腎臓中放射能濃度の 15～30%まで低下したと報告されている⁷⁾。以上のことから、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腎臓集積の多くは、SSTR と関係がなく、メガリン／キュビリン システムを介して集積すると考えられた。

静脈内投与後 30 分及び 24 時間のガンマカメラ画像を視覚的に比較すると、24 時間の方が腫瘍の描出能に優れていた。これは、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) が、投与後 30 分以内に腫瘍の SSTR に結合することにより集積し、受容体に結合しなかったインジウムペンテトレオチド (^{111}In) は主に腎尿路系から速やかに排泄され、腫瘍とバックグラウンドのコントラストが高くなったためと考えられた。また、投与後 24 時間のガンマカメラ画像において、オクトレオチド前処置によるインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腫瘍への集積低下を視覚的に判別できることから、SSTR に対する特異的な集積をガンマカメラ画像で描出できると考えられた。

なお、消化管ホルモン産生腫瘍を含む神経内分泌腫瘍では、上記の 5 つのサブタイプの発現が確認されており、特に、SSTR2 の発現率は 80%を超えるとの報告がある⁸⁾。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、SSTR2 に最も強く結合することが報告されており、膵神経内分泌腫瘍、消化管神経内分泌腫瘍及び肺カルチノイドの診断に適していると考えられた。

安全性薬理試験

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液について、安全性薬理試験ガイドラインに示される試験は実施していないが、公表文献等から安全性薬理について考察した。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の中樞系、心血管系及び呼吸系への影響を含めたヒトにおける安全性評価は、国内外の臨床試験で行われている。非臨床においては、ペンテトレオチドの類薬であるオクトレオチドの一般薬理作用を検討した報告がある。

妹尾ら⁹⁾は、マウスにオクトレオチド 10～1000 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与して Irwin 法及び自発運動量を観察した結果、10 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ では著変なく、1000 $\mu\text{g/kg}$ において中枢抑制症状、呼吸数低下、チアノーゼ及び腹臥姿勢、並びに自発運動量の有意な減少が一過性に現れたことを報告している。また同じ報告において、麻酔下イヌにオクトレオチド 0.1～1000 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したところ、0.1 $\mu\text{g/kg}$ では著変なく、1 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ で一過性かつ軽度の呼吸数減少、血流量減少、心拍数減少及び血圧低下が見られ、100 $\mu\text{g/kg}$ では一過性かつ軽度の呼吸数減少、血流量増加、心拍数減少及び血圧低下が見られたとしている。さらに、心電図では R-R 間隔延長以外の所見は見られていない。加えて、ラット摘出心房にオクトレオチド $10^{-7}\sim 10^{-5}$ g/mL を適用したところ、収縮力及び収縮数にほとんど作用を示さなかったと報告している。この報告において、ペンテトレオチドの類薬であるオクトレオチドが所見を示した最小用量は麻酔イヌにおける 1 $\mu\text{g/kg}$ であるが、麻酔イヌでは 10 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ でも一過性かつ軽度の所見のみが見られている。オクトレオチドが所見を示した最小用量である 1 $\mu\text{g/kg}$ はペンテトレオチドの申請用量（ペンテトレオチドとして 10 $\mu\text{g/ヒト}$ ）の 6 倍、一過性かつ軽度の所見のみを示し

た最大用量である 100 µg/kg は 600 倍に相当する。

一方、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の消化管ホルモン産生腫瘍患者における国内第Ⅲ相臨床試験 (n=23) 及び国内追加第Ⅲ相臨床試験 (n=40) では、被験薬との因果関係を否定できない有害事象として頭痛、潮紅及びほてりがそれぞれ 5%以下の患者で見られたが、いずれも軽度であった。神経内分泌腫瘍患者における海外第Ⅲ相臨床試験 (n=365) では、被験薬との因果関係を否定できない有害事象として頭痛及び潮紅が 1 例に見られたのみであった。また、海外の市販後の安全性報告では、これまでに推定 ■ 万人の患者に投与されたうち、放射線内照射療法を目的とした高放射能投与症例を除き中枢系及び心血管系の重篤な副作用が 3 例で 5 件報告されている。その内訳は、感覚運動障害が 1 例、低灌流、頻脈及び錯感覚が 1 例、強直性間代性運動が 1 例であるが、感覚運動障害の 1 例が転帰不明であるほかは、その後回復している。

以上より、ヒトにインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液を申請用量で単回静脈内投与したとき、中枢系、心血管系及び呼吸系に重篤な影響を与える可能性は低いと考えられた。

副次的薬理試験

ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) には、ラット下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌抑制作用が *in vitro* 評価により認められたが、その効力はオクトレオチドの約 1/10 であった。以上より、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の成長ホルモン分泌抑制作用は、オクトレオチドよりも弱いと考えられた。

[結語]

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、静脈内投与後に SSTR を有する腫瘍へ速やかに集積し、ガンマカメラ撮像により腫瘍を描出することが可能であると考えられた。また、申請用量で単回投与したとき、中枢系、心血管系及び呼吸系に重篤な影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

以下の参考文献はすべて「4.3 参考文献」項にコピーを添付した。

1. Reubi JC. New specific radioligand for one subpopulation of brain somatostatin receptors. *Life Sci* 1985; 36: 1829-36.
2. Hofland LJ, van Koetsveld PM, Verleun TM, Lamberts SW. Long-term culture of rat mammotrope and somatotrope subpopulations separated on continuous Percoll density gradients: Effects of dopamine, TRH, GHRH and somatostatin. *Acta Endocrinol* 1990; 122: 127-36.
3. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev.* 1995; 16: 427-42.
4. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-82.
5. Hofland LJ, Lamberts SWJ, van Hagen PM, Reubi JC, Schaeffer J, Waaijers M, et al. Crucial role for somatostatin receptor subtype 2 in determining the uptake of [^{111}In -DTPA-D-Phe ^{1}]octreotide in somatostatin receptor-positive organs. *J Nucl Med* 2003; 44: 1315-21.
6. Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1018-31.
7. de Jong M, Barone R, Krenning E, Bernard B, Melis M, Visser T, et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption of ^{111}In -DTPA-octreotide. *J Nucl Med* 2005; 46: 1696-700.
8. Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: Comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer* 1997; 70: 530-7.
9. 妹尾直樹, 成田聡, 磯ヶ谷昌文, 若松朋子, 和田由紀子, 竹内道子, 他. SMS201-995 の一般薬理作用. *薬理と治療*. 1987; 15: 3191-3220.

(最終ページ)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

富士フイルム RI ファーマ株式会社

(空白ページ)

2.6.3 目次

2.6.3 薬理試験概要表	4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.2.1 SSTTR への結合性評価	5
2.6.3.2.2 SSTTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能	6
2.6.3.3 副次的薬理試験	10
2.6.3.3.1 成長ホルモン分泌抑制作用	10
2.6.3.4 安全性薬理試験	11
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	11

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験項目	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	記載箇所
効力を裏付ける試験					
SSTR への結合性評価	ラット大脳皮質膜標品	インジウムペンテトレオチド (^{115}In)、 インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	<i>In vitro</i>	Erasmus University (オランダ) ／Sandoz Pharma AG (スイス)	4.2.1.1.1 (参考資料)
SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能	雄性 Lewis 系ラット	インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	静脈内	Erasmus University (オランダ) ／Sandoz Pharma AG (スイス)	4.2.1.1.2 (参考資料)
副次的薬理試験					
成長ホルモン分泌抑制作用	雌性ラット下垂体前葉細胞	ペンテトレオチド、 インジウムペンテトレオチド (^{115}In)	<i>In vitro</i>	Erasmus University (オランダ) ／Sandoz Pharma AG (スイス)	4.2.1.1.1 (参考資料)
安全性薬理試験	該当資料なし				
薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし				

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2.1 SSTR への結合性評価

試験系	被験物質／用量	方法	試験成績	記載箇所
ラット大脳皮質膜標品	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) ／放射能：約 2×10 ⁵ cpm、比放射能：17～25 MBq/μg	ラット大脳皮質膜標品の SSTR への被験物質結合性については、過剰なオクトレオチド（100 nmol/L）存在下における結合阻害から評価した。n=3 で行った。	被験物質の結合は、過剰なオクトレオチドにより、90%以上が阻害された。	4.2.1.1.1 (参考資料)
ラット大脳皮質膜標品	インジウムペンテトレオチド (¹¹⁵ In) ／0.01～1000 nmol/L	ラット大脳皮質膜標品の SSTR へのインジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) 結合に対するソマトスタチン 14 及び被験物質を含む 5 種類のソマトスタチン誘導体の結合阻害活性を比較した。n=3 で行った。	結合阻害活性は、ソマトスタチン 14 及びオクトレオチド（IC ₅₀ 値 0.1～1 nmol/L）＞ペンテトレオチド及び被験物質（IC ₅₀ 値 1～10 nmol/L）＞[Orn ⁵]-オクトレオチド及び[Lys(ol) ⁸]-オクトレオチドの順で高かった。	

2.6.3.2.2 SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能

試験の種類	試験動物／例数 (n)	被験物質／投与量／投与方法	方法	試験成績	記載箇所
ガンマカメラによる動的画像	腫瘍移植ラット(オクトレオチド前処置なし)／4 腫瘍移植ラット(オクトレオチド前処置あり)／5 対照ラット／4	インジウムペンテトレオチド (^{111}In)／18.5 MBq (ペンテトレオチドとして 0.5～1.0 μg)／静脈内	ガンマカメラで、被験物質投与直後から投与後 30 分まで、1 分間隔で撮像した。 心臓領域上で測定した血中放射能分布率 (%dose)、腎臓 (膀胱含む) 中放射能分布率 (%dose) 及び腫瘍領域の放射能 (投与後 1 分の腫瘍領域放射能に対する百分率) を算出した。	血中放射能分布率 (%dose) は、腫瘍移植ラットと対照ラットの間で差は認められなかった。 腎臓 (膀胱含む) 中放射能分布率 (%dose) は、腫瘍移植ラットでは対照ラットに比べ低下した ($P<0.05$)。 腫瘍領域の放射能は、オクトレオチド前処置により低下した ($P<0.001$)。	4.2.1.1.2 (参考資料)

追記：ラット膵臓癌由来 CA20948 細胞をラット左右後肢に移植した。オクトレオチドの前処置は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与 30 分前に皮下投与した (1 mg/匹)。
(Page 1 of 4)

2.6.3.2.2 SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能（続き）

試験の種類	試験動物／例数（n）	被験物質／投与量／投与方法	方法	記載箇所
ガンマカメラによる静止画像	腫瘍移植ラット（オクトレオチド前処置なし）／4 腫瘍移植ラット（オクトレオチド前処置あり）／5	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）／18.5 MBq（ペンテトレオチドとして 0.5～1.0 µg）／静脈内	ガンマカメラで、被験物質投与後 30 分及び 24 時間に撮像した。	4.2.1.1.2 (参考資料)

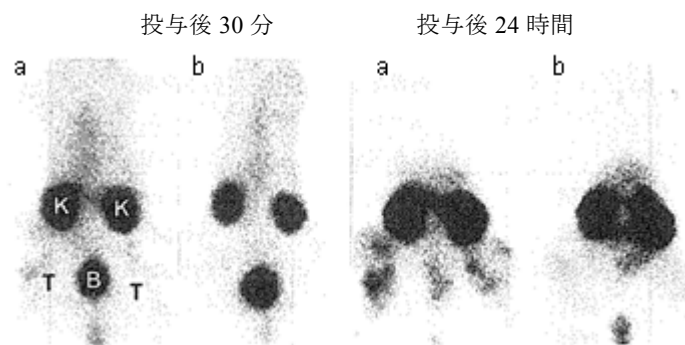
追記：ラット膀胱癌由来 CA20948 細胞をラット左右後肢に移植した。オクトレオチドの前処置は、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）投与 30 分前に皮下投与した（1 mg/匹）。

静止画像から算出した腫瘍の放射能分布率（%dose）

組織	試験動物	投与後 24 時間の放射能分布率（%dose）
腫瘍	オクトレオチド前処置なし ^a	0.8 ± 0.3
	オクトレオチド前処置あり ^b	0.25 ± 0.28 *

各値は、平均値±標準偏差で示した。オクトレオチド前処置なし n=4（腫瘍数 8）、オクトレオチド前処置なし n=5（腫瘍数 10）。

a - 腫瘍質量 12 ± 5 g、b - 腫瘍質量 11 ± 4 g。 * - P<0.001 vs. オクトレオチド前処置なし。



ガンマカメラによる静止画像

a : オクトレオチド前処置なし b : オクトレオチド前処置あり
K : 腎 B : 膀胱 T : 腫瘍

2.6.3.2.2 SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能（続き）

試験の種類	試験動物／例数（n）	被験物質／投与量／投与方法	方法	記載箇所
体内分布	腫瘍移植ラット（オクトレオチド前処置なし）／4 腫瘍移植ラット（オクトレオチド前処置あり）／5 対照ラット／4	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) ／ 18.5 MBq（ペンテトレオチドとして 0.5 ～1.0 µg）／静脈内	投与後 24 時間に各組織を摘出し、その質 量を測定した。半導体検出器で各組織の 放射能を測定し、単位質量当たりの放射 能濃度（%dose/g）を算出した。	4.2.1.1.2 （参考資料）

追記：ラット脾臓癌由来 CA20948 細胞をラット左右後肢に移植した。オクトレオチドの前処置は、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 投与 30 分前に皮下投与した（1 mg/匹）。

被験物質投与後 24 時間の組織中放射能濃度

組織	対照ラット ^a	腫瘍移植ラット	
		オクトレオチド前処置なし ^b	オクトレオチド前処置あり ^c
	%dose/g	%dose/g	%dose/g
腎臓	2.2 ± 0.6	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.7
肝臓	0.041 ± 0.012	0.038 ± 0.003	0.039 ± 0.011
心臓	0.012 ± 0.002	0.012 ± 0.004	0.011 ± 0.001
腸 ^d	0.13 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.06
脾臓	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.06 ± 0.02
副腎	2.0 ± 0.4	2.2 ± 0.6	0.19 ± 0.04 *
肺	0.019 ± 0.003	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.003
屠体	0.0049 ± 0.0010	0.005 ± 0.002	0.003 ± 0.001
血液	0.008 ± 0.001	0.030 ± 0.016	0.018 ± 0.007
尿	0.14 ± 0.04	0.18 ± 0.13	0.34 ± 0.58
腫瘍		0.09 ± 0.04	0.025 ± 0.008 *

各値は、平均値±標準偏差で示した。a - n=4、b - n=4、c - n=5。d - 脾臓を含む。* - P<0.001 vs. オクトレオチド前処置なし。

2.6.3.2.2 SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能（続き）

試験の種類	試験動物／例数（n）	被験物質／投与量／投与方法	方法	試験成績	記載箇所
腎臓オートラジオグラフィー	対照ラット／2	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）／74 MBq（ペンテトレオチドとして 1.0 µg）／静脈内	被験物質投与後 2 及び 24 時間に解剖採取した腎臓を用いて、10～15 µm 厚の凍結切片を作製し、オートラジオグラフィーにより評価した。	腎臓内において、近位尿細管に放射能の分布が確認されたが、糸球体では確認されなかった。	4.2.1.1.2 (参考資料)

(Page 4 of 4)

2.6.3.3 副次的薬理試験

2.6.3.3.1 成長ホルモン分泌抑制作用

試験系	被験物質	方法	試験成績	記載箇所
雌性ラット下垂体前葉細胞	ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In)	細胞 (1×10^5 cells/well) を培養後、被験物質又はオクトレオチド (最終濃度: 0 及び 0.001~100 nmol/L) を添加し、4 時間のインキュベート後に培養液中の成長ホルモン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。n=4 で行った。	ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) は濃度依存的に成長ホルモン分泌を抑制した。 ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (^{115}In) の効力は、オクトレオチドの約 1/10 であった。	4.2.1.1.1 (参考資料)

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。