2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 5
1 緒言 7
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 8
3 薬理試験 9
3.1 薬効を裏付ける試験 10
3.1.1 GH 及び IGF-1 分泌に対する SOM の作用 11
3.2 副次的薬理試験 12
3.2.1 ACTH 及びコルチコステロン分泌に対する作用 12
3.2.2 血中グルコース制御に対する作用 13
3.3 安全性薬理試験 14
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 16
4 薬物動態試験 16
4.1 分析法 16
4.2 吸収及び生物学的利用性 17
4.3 分布（たん白結合を含む） 17
4.4 妊娠及び授乳動物 18
4.5 代謝 19
4.5.1 *In vitro* 代謝 19
4.5.2 *In vivo* 代謝 19
4.6 排泄 19
4.7 薬物動態学的薬物相互作用 20
4.8 トキシコキネティクス 20
5 毒性試験 21
5.1 単回投与毒性 21
5.2 反復投与毒性 21
5.3 遺伝毒性 26
5.4 がん原性 27
5.5 生殖発生毒性 28
5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 28
5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 28
5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 29
5.5.4 幼若動物を用いた毒性試験 29

5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価 29
5.6 全身曝露量比の比較 29
5.7 局所刺激性 31
5.8 その他の毒性試験 32
5.8.1 抗原性 32
5.8.2 免疫毒性 32
5.8.3 光毒性 32
5.9 不純物 32
5.10 新規添加剤の安全性評価 34
6 安全性の総合評価 35
7 結論 36
8 参考文献 37

表 一 覧

Table 3-1 ヒト sstr1～5 に対する SRIF-14, オクトレオチド及び SOM の結合親和性 10
Table 3-2 *In vitro* 安全性薬理試験 15
Table 3-3 *In vivo* 安全性薬理試験 16
Table 5-1 単回投与毒性試験 21
Table 5-2 反復投与毒性試験 22
Table 5-3 遺伝毒性試験 27
Table 5-4 がん原性試験 27
Table 5-5 生殖発生毒性試験 28
Table 5-6 ラットに SOM LAR を筋肉内投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較 30
Table 5-7 動物に SOM を反復皮下投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較 31
Table 5-8 局所刺激性 31
Table 5-9 免疫毒性試験 32
Table 5-10 光毒性試験 32
Table 5-11 不純物及び分解産物の遺伝毒性試験 33
Table 5-12 不純物の反復投与毒性試験 34
Table 5-13 パシレオチドパモ酸塩（原薬）の不純物評価 34
Table 5-14 SOM LAR（製剤）の不純物評価 34

図 一 覧

Figure 1-1 パシレオチドパモ酸塩の構造式 8

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析法
APD	action potential duration	活動電位持続時間
AtT20	AtT-20 cells (clone D16-16)	マウス下垂体癌細胞株 AtT20
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～24 時間）
AUC0-t,ss	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t) at steady state	定常状態における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～無限大）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	bile salt export pump	-
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	maximal drug plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中薬物濃度
CRH	corticotropin releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
GH	growth hormone	成長ホルモン
GHRH	growth hormone-releasing hormone	成長ホルモン放出ホルモン
GTPγS	Guanosine 5'-O-[gamma-thio]triphosphate	グアノシン 5'-O-(3-チオ三リン酸)
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5HT1A	5-hydroxytryptamine receptor 1A	5-ヒドロキシトリプタミン受容体 1A
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID_{50}	dose leading to 50% inhibiting	50%抑制濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGF-1	insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子-1
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
LAR	long acting release	長時間作用型徐放性製剤
LD_{50}	50% lethal dose	半数致死量
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PLGA	poly lactic-co-glycolic acid	乳酸・グリコール酸共重合体
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定法
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SRIF	somatotropin release-inhibiting factor	ソマトトロピン放出抑制因子（ソマトスタチン）
SSA	somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
Vmax	maximum velocity	最大反応速度

1 緒言

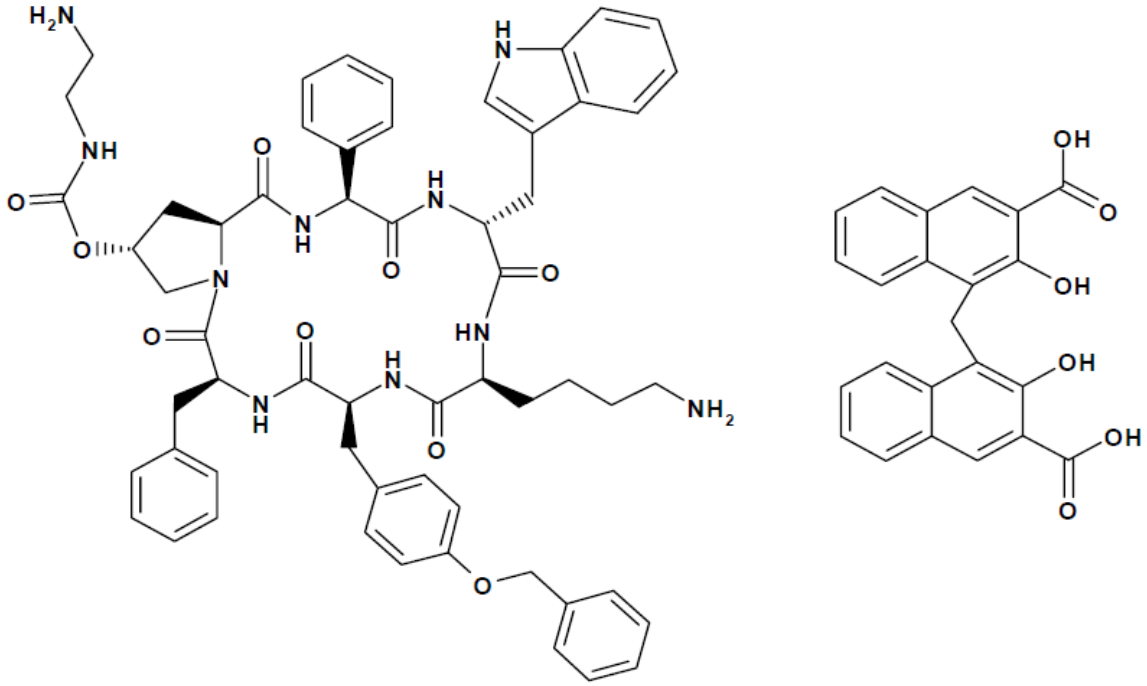
パシレオチド（SOM230，NVP-227-230，PKF227-230，以下 SOM）は，7 個のアミノ酸からなるシクロヘキサペプチドであり，クッシング病患者，先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者などの治療薬として開発されている新規のソマトスタチンアナログ（SSA）である。

天然ペプチドホルモンであるソマトスタチン-14 及びソマトスタチン-28［別名：ソマトトロピン放出抑制因子（SRIF）-14 及び SRIF-28］は，中枢神経系，視床下部，消化管及び膵臓など広範な組織に発現する。SRIF は，成長ホルモン（GH），グルカゴン，インスリン，ガストリン，セクレチン，甲状腺刺激ホルモンなどの種々のホルモンの分泌抑制に関与する重要な制御因子である。さらに，GH は下垂体から脈動的に分泌され，肝臓や心臓，腎臓をはじめとする臓器でのインスリン様成長因子-1（IGF-1）合成を誘発することから，SRIF は GH 依存的に血漿中 IGF-1 濃度を制御する。

ソマトスタチン受容体（sstr）には 5 種類のサブタイプ（sstr1～5）が確認されており，これらは 7 回膜貫通ドメインを有する G タンパク質共役受容体スーパーファミリーに属している（Weckbecker et al. 2003）。天然 SRIF（SRIF-14 及び SRIF-28）の sstr1～5 への結合親和性にはほとんど差はなく，いずれも 5 種類すべての sstr サブタイプに高親和性で結合するが，既存の SSA（オクトレオチド又はランレオチド）は，sstr2 に対してナノモル以下の高い親和性で結合し，sstr3 及び sstr5 に対する結合親和性は低く，sstr1 及び sstr4 に対してはわずかな結合親和性しか示さない。先端巨大症患者の下垂体腺腫には，sstr2 及び sstr5 の発現が高頻度で認められ，次いで sstr1 及び sstr3 の発現も認められる。複数の sstr サブタイプに高親和性を示す低分子量の SSA を開発することを目的とし，代謝的に安定で，sstr1，sstr2，sstr3 及び sstr5 に高親和性で結合する SOM が設計された。

SOM は，皮下投与用製剤及び長時間作用型の徐放性筋肉内投与用製剤（SOM LAR）の 2 種の剤形が開発された。先端巨大症及び下垂体性巨人症に対しては，臨床開発の初期では皮下投与用製剤を用いたものの，国内外において，連日注射の必要がなく，外来治療に適した剤形である SOM LAR のみを開発することとした。SOM LAR が含有するパシレオチドパモ酸塩の構造を以下に示す（Figure 1-1）。

Figure 1-1　　パシレオチドパモ酸塩の構造式



分子量は 1047.21（遊離塩基）である。

2　　非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

今回の申請では，SOM LAR を先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療薬として使用することを目的とし，効力又は副次的薬理作用について，別表に示した試験により検討した [Table 2.6.3.1]。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から，SOM のホルモン分泌抑制作用が示されている [2.6.2-2.1 項], [2.6.2-2.2 項]。SOM の GH 分泌抑制作用を，初代培養ラット下垂体細胞を用いた *in vitro* での検討によりオクトレオチドと比較した。IGF-1 は GH 刺激により肝臓や心臓，腎臓をはじめとする臓器で合成され，その血漿中濃度は血漿中 GH 濃度依存的であるため，IGF-1 分泌に対する SOM の作用は *in vivo* でしか検討できない。そこで，ラット及びサルを用いて，SOM の単回及び反復皮下投与，浸透圧ミニポンプによる持続投与，又は SOM LAR の単回皮下投与を行い，GH 及び IGF-1 分泌に対する作用を検討した。GH は脈動的に分泌されるため，そのベースライン値は，げっ歯類においても容易に評価できない。したがって，ラットでの SOM の GH 分泌抑制作用の検討は，成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）投与により GH 分泌を刺激した条件下で行った。

副次的薬理試験では，SOM 及びオクトレオチドの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌及び血中のグルコース制御に対する作用について検討した。ACTH 分泌に対する作用は，*in vitro* では初代培養ヒト下垂体腺腫細胞及びマウス AtT20 細胞を用いて，SOM 及びオクトレオチドの ACTH 分泌抑制作用を検討した。ヒト下垂体腺腫細胞を用いた試験においては，SOM の細胞増殖抑制作用についても併せて評価した。*In vivo* では，ラットを用いて副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモ

ン（CRH）刺激により誘発された ACTH 及びコルチコステロン分泌に及ぼす SOM の作用を検討した。血中のグルコース制御に対する影響は，ラットへ SOM 及び SOM LAR を投与した際の血漿中グルコース濃度変化について，血漿中インスリン及びグルカゴン濃度変化も合わせて検討した。

安全性薬理試験では，*in vitro* 受容体結合親和性試験により SOM の選択性を評価し，安全性薬理コアバッテリー試験により心血管系，中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響について検討した。安全性薬理コアバッテリー試験は ICH ガイドライン S7A 及び S7B に従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

マウス，ラット，ウサギ，及びイヌにおける吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）について，放射能（^{14}C）標識又は非標識 SOM を用いて *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。SOM の薬物動態に関与する代謝酵素及びトランスポーターについて検討し，薬物相互間作用の可能性を評価するため，*in vitro* 試験を実施した。

SOM の非臨床安全性評価を目的として，一連の毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，及びその他の毒性試験）を実施した。主要な毒性試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い， GLP に準拠しノバルティス社又はノバルティス社が委託した研究機関で実施した。

なお，当該非臨床試験の概括評価では，パシレオチド又はパシレオチド二アスパラギン酸塩を SOM と記載し，パシレオチドパモ酸塩を用いた長時間作用型の徐放性筋肉内投与用製剤を SOM LAR と記述した。

3 薬理試験

天然 SRIF が GH 分泌を抑制することは明らかにされているが，半減期が短いために治療薬として臨床的に使用することはできない。主に sstr2 を活性化するオクトレオチドは，先端巨大症及び下垂体性巨人症の長期治療薬として，多くの患者において奏効が認められているが，すべての患者に対して有効ではない。また，GH 分泌抑制には sstr2 に加えて sstr5 サブタイプが関与することが既に示されている（Weckbecker et al. 2002）。ヒトの GH 産生下垂体腺腫細胞を用いた *in vitro* 試験では，オクトレオチドあるいは sstr2 選択的 SSA は，GH 分泌を部分的に抑制したにすぎなかったが，sstr5 選択的 SSA はより強力な GH 分泌抑制作用を示し，両 SSA を併用投与したときには，さらに強力な作用が認められた（Shimon et al. 1997）。このことから，GH 分泌を最大限に抑制するためには，sstr2 に加えて他の sstr サブタイプに対する作用を有することが重要であると考えられる。

SOM の効力を裏付ける試験として，GH 及び IGF-1 分泌に対する抑制作用の特性を中心に，*in vitro* 及び *in vivo* による検討を行った。*In vitro* 試験では，SOM の各 sstr サブタイプに対する結合

親和性及び機能活性について評価し，オクトレオチドと比較して示した。それらの特性によるGH 分泌への作用は，初代培養ラット下垂体細胞を用いた試験で評価した。

先端巨大症及び下垂体性巨人症治療において，過剰な GH 分泌の是正に加え血中 IGF-1 濃度の基準値内への低下が奏効の判断基準となっており，*in vivo* での試験においてもこれらの分泌に対する抑制作用を中心に評価した。SOM（単回及び反復）及び SOM LAR（単回）の皮下投与，又は浸透圧ミニポンプを用いた持続投与による各種ホルモン分泌への影響について，ラット及びサルを用いて評価した。

副次的薬理試験では，ラットを用いて ACTH 及びコルチゾール分泌，並びに血中のグルコース制御に関連した作用を検討した。

3.1 薬効を裏付ける試験

SOM は，ヒト sstr1，sstr2，sstr3 及び sstr5 に高い親和性で結合する（IC_{50} はそれぞれ 9.3，1.0，1.5 及び 0.16 nM）（[Table 2.6.3.1-RD-2001-01227]，Bruns et al. 2002）。SOM の親和性は，ヒト sstr1，sstr3 及び sstr5 に対してそれぞれオクトレオチドの 30 倍，5 倍及び 39 倍高く，sstr2 に対してはオクトレオチドの 2.5 分の 1 である（Table 3-1）。環状アデノシン一リン酸（cAMP）は，5 種類すべての sstr サブタイプに共通するセカンドメッセンジャーであり（Weckbecker et al. 2003），SSA の有効性を予測する機能的な指標として一般的に用いられる。SOM は，各サブタイプのヒト sstr 遺伝子を安定的に発現させた細胞において，sstr1，sstr2，sstr3 又は sstr5 を介した刺激性 cAMP 産生を強く阻害し，高い機能活性を示した（[Table 2.6.3.1-RD-2003-03734]，Schmid and Schoeffter 2004）。オクトレオチドは，sstr2 発現細胞に対して非常に低い EC_{50} 値（0.06 ± 0.02 nM）を示すことから，主に sstr2 を介して機能活性を示すことが明らかとなった[Table 2.6.3.1-RD-2003-03734]。

Table 3-1 ヒト sstr1～5 に対する SRIF-14, オクトレオチド及び SOM の結合親和性

化合物	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
SRIF-14	0.93 ± 0.12	0.15 ± 0.22	0.56 ± 0.17	1.5 ± 0.4	0.29 ± 0.04
オクトレオチド	280 ± 20	0.38 ± 0.08	7.1 ± 1.4	>1000	6.3 ± 1.0
SOM	9.3 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.5 ± 0.3	>1000	0.16 ± 0.01

値は IC_{50}（平均値 ± SEM（nM））で示す（n=3~7）。

なお，sstr4 に対する IC_{50} はSchmid and Schoeffter 2004の成績。

Source: [Table 2.6.3.1-RD-2001-01227]，Bruns et al. 2002，Schmid and Schoeffter 2004

SOM と比較して，オクトレオチドの sstr2 に対する機能活性は 6.5 倍高かった。一方，SOM は sstr1，sstr3 及び sstr5 に対してそれぞれオクトレオチドの 30 倍以上，11 倍及び 158 倍高い機能活性を示した。SOM は，特に sstr5 に対して強力な親和性及び機能活性を示すことから，sstr2 以外の sstr サブタイプが優性発現しているオクトレオチド非奏効の適応症や患者集団に対しても，有効性を示す可能性があると考えられる。

3.1.1 GH 及び IGF-1 分泌に対する SOM の作用

SRIF の GH 及び IGF-1 分泌抑制作用は十分に示されており，先端巨大症及び下垂体性巨人症に対し SSA が有効である可能性が示唆される。GH 分泌抑制には，sstr2 に加え sstr5 サブタイプが関連することが既に確認されている（Weckbecker et al. 2002）。SOM はその両者，特に sstr5 に対する *in vitro* での高い結合親和性と一致して，初代培養ラット下垂体細胞からの GHRH 誘発性 GH 分泌を効果的に抑制した（$IC_{50} = 0.4 \pm 0.1$ nM）。この抑制作用は，オクトレオチド及び SRIF-14 よりも約 3 倍強力であった [Table 2.6.3.1-RD-2001-01227]。結合親和性及び cAMP 産生に対する機能活性（Schmid and Schoeffter 2004）の検討から，SOM は sstr5 サブタイプに対しては SRIF-14 より高い親和性を示しており，その sstr5 サブタイプへの高い親和性によって，SOM はオクトレオチド及び SRIF-14 よりも強力な作用を発揮すると考えられる。

ラットでは，SOM の皮下投与によって GH 分泌が抑制され（非刺激性条件下での ID_{50} = 0.22 µg/kg），オクトレオチドと同程度の用量にもかかわらず，より長い作用持続時間を示した [Table 2.6.3.1-RD-2001-02406], [Table 2.6.3.1-RD-2003-03428]。IGF-1 分泌は GH 依存的に制御されるが，IGF-1 の血漿中濃度はより安定的であり，GH の脈動的な分泌パターンに左右されない。このため，IGF-1 は SSA の GH/IGF-1 シグナルに対する抑制作用の，より信頼性の高い指標となると考えられる。SOM を 1，10 又は 50 µg/kg/h の用量で 14 日間，皮下持続投与したところ [Table 2.6.3.1-RD-2001-01157]，血漿中 IGF-1 濃度は用量依存的かつ顕著な低下を示し，投与 7 日後の ID_{50} 値は 2.8 µg/kg/h であった。オクトレオチドによる IGF-1 分泌抑制作用は一過性であり，投与 7 日後の ID_{50} は 95 µg/kg/h であったことから，SOM の作用はオクトレオチドよりもはるかに強力であった。アカゲザル及びカニクイザルにおいても，SOM は GH 及び IGF-1 分泌を強力に抑制した[Table 2.6.3.1-RD-2001-01123]，[Table 2.6.3.1-RD-2001-01158]（Weckbecker et al. 2002）。アカゲザルにおける SOM の GH 分泌抑制作用の ID_{50} 値は 0.4 µg/kg（皮下投与）であり，ラットで得られた値とほぼ同等であった。ラットへの長期投与において，オクトレオチドの IGF-1 分泌抑制作用は一過性であったが，それと対照的に，SOM では IGF-1 分泌抑制作用が持続した（Weckbecker et al. 2002）。

SOM LAR をラットに 8 及び 80 mg/kg の用量で皮下投与したところ，血漿中 IGF-1 濃度は投与 3 日後に対照群の 25%まで低下して最小値を示し，以降は対照群の約 50%までの低下が持続し，安定した抑制が認められた [Table 2.6.3.1-RD-2011-00248]。SOM の両用量間では IGF-1 分泌抑制作用はほぼ同等であった。

以上，これらの種々の非臨床知見から，SOM は先端巨大症及び下垂体性巨人症患者に有効な治療薬となり，本適応症に対して現在使用されている SSA よりも，高い効果を示す可能性が考えられた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ACTH 及びコルチコステロン分泌に対する作用

SRIF は，ACTH などの下垂体ホルモンの分泌を抑制し，さらに副腎からのコルチゾール（ヒト）又はコルチコステロン（げっ歯類）の産生も二次的に抑制することが知られている（Schmid 2008）。通常脈動的に分泌される ACTH 及びコルチコステロンを安定的に分泌させて試験を実施するため，正常ラットを CRH で刺激し，誘発される ACTH 及びコルチコステロン分泌に対する SOM の抑制作用を検討した。本試験において，SOM は ACTH 及びコルチコステロンの分泌を有意に抑制した [Table 2.6.3.1-RD-2009-01253]。SOM 3 及び 10 µg/kg 投与群では，CRH 誘発性 ACTH 分泌はそれぞれ 45 ± 3%及び 51 ± 2%抑制され，コルチコステロン分泌はそれぞれ 43 ± 5%及び 27 ± 16%抑制された。一方，オクトレオチドはコルチコステロン分泌を抑制せず，ACTH 分泌抑制作用は SOM より弱い傾向が認められた（Silva et al. 2005，Schmid and Silva 2005）。sstr の発現を検討した論文では，大半の試験がヒト ACTH 産生下垂体腺腫を用いた検討が中心であり，sstr2 の発現に加え，特に sstr5 の高発現が認められている（Hofland et al. 2005）。しかし，正常ヒト下垂体細胞における sstr サブタイプの発現を評価し，主に sstr2 及び sstr5 が発現していることを確認した報告は少ない（Lupp et al. 2011，Patel 1999）。ラットと同様，ヒト下垂体でも sstr2 及び sstr5 が発現していることから，SOM はヒトにおいても ACTH 分泌に影響する可能性がある。

In vitro での検討のうち，初代培養ヒト下垂体腺腫細胞を用いた試験では，SOM は ACTH 分泌を有意に抑制したことに加えて，細胞増殖も抑制した（Hofland et al. 2005，Batista et al. 2006）。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を用いた初代培養細胞の遺伝子発現解析によると，sstr1，sstr2 及び sstr5 は，13 株の初代培養細胞のうちそれぞれ 92%，69%及び 100%の細胞株に発現していた（Batista et al. 2006）。

マウス AtT20 細胞は，sstr2 及び sstr5 の発現が確認されている [Table 2.6.3.1-RD-2009-01370]。AtT20 細胞において，SOM は強力な ACTH 分泌抑制作用を示した（IC_{50} = 0.2 nM）（Hofland et al. 2005）。また， SOM は AtT20 細胞において cAMP 産生を抑制し，グアノシン 5'-O-(3-チオ三リン酸)（GTPγS）結合を増加させた。（[Table 2.6.3.1-RD-2003-04383]，Cervia et al. 2003b）。これらの所見は，AtT20 細胞において SOM がオクトレオチドよりも強力な機能活性を示すことと一致し，主に sstr2 及び sstr5 への結合を介したものであると考えられる（Cervia et al. 2003b）。

下垂体腺腫患者 6 例の腫瘍組織から調製した初代培養細胞を用いて，さらに検討した（Batista et al. 2006）。SOM は，6 株の初代培養細胞において ACTH 分泌を 23～56%の抑制率で抑制し，そのうち 5 株において統計学的有意な差が認められた。最大抑制作用は 10^{-8} 又は 10^{-9} M の濃度において認められた。また，SOM は全 6 株において有意な細胞増殖抑制作用を示し，その抑制率は 10～70%であった（Batista et al. 2006）。

ヒト血漿中には SOM 代謝物は検出されず，サル及びラットの血漿中からはわずかに検出されたが無視できる程度と考えられたため，*in vivo* で観察された作用は，主に未変化体の SOM に起因するものであり，潜在的代謝物に起因するものではないと考えられた [2.6.4-5.2 項]。

3.2.2 血中グルコース制御に対する作用

ラットに SOM を 10 µg/kg 以上の用量で皮下投与すると，1 時間後に血漿中グルコース濃度の顕著な上昇が誘発された [Table 2.6.3.1-RD-2003-01656]。対照的に，オクトレオチドを SOM の最高 50 倍の高用量で投与しても，グルコース上昇は認められなかった [Table 2.6.3.1-RD-2003-03428]。SOM 1 µg/kg は，*in vivo* で GH 抑制が認められる用量であるが（ID_{50} = 0.2 µg/kg），それより低い用量ではグルコース上昇作用を示さなかった [Table 2.6.3.1-RD-2003-01656]。

ラットへの SOM の短期投与で血漿グルコース上昇が認められたが，サルでは認められなかった [Table 2.6.3.1-RD-2001-01158]，[Table 2.6.3.1-RD-2001-01123]。血漿グルコース上昇は先端巨大症患者を対象とした臨床試験でも認められているため[2.7.4-5.1 項] ，SOM の血中のグルコース制御に対する作用を予測するための動物モデルとして，サルは不適であると考えられる。ラットにおいて，SOM を 10 µg/kg/h の用量で投与すると，初回投与後に急速な血漿中グルコース濃度の上昇を誘発したが，反復投与又は長期持続投与したときには，持続した上昇はみられなかった（[Table 2.6.3.1-RD-2003-03428]，Bruns et al. 2002）。

ラットにおけるグルコース，インスリン及びグルカゴンの血漿中濃度に対する SOM 及びオクトレオチドの作用を，単独及びそれらの併用投与により評価した（Schmid and Brueggen 2012）。SOM の単回皮下投与は血漿中グルコース濃度を急激に上昇させたが，オクトレオチドの単回皮下投与では上昇させず，あるいはわずかな低血糖が認められた[Table 2.6.3.1-RD-2003-01656]。また，SOM 皮下投与による血漿グルコース上昇は一過性であり，反復投与又は持続投与した場合には継続した上昇作用はみられなかった。インスリン分泌に対する SOM とオクトレオチドの抑制作用は同様であったが，SOM のグルカゴン分泌抑制作用はオクトレオチドより弱かった。SOM LAR の投与では，わずかに，かつ一過性に血漿中グルコース濃度が上昇したのみであった。これらの結果及び SOM とオクトレオチドの間の sstr 結合親和性の違いに基づくと，sstr5 と sstr2 の間の受容体活性化比が，SOM 投与後に起こる一過性の高血糖の主要な原因であると考えられた。また，この結果に基づくと，sstr2 をより強力に活性化することにより血糖上昇作用を減弱できる可能性があると考えられる。事実，SOM を sstr2 に高い親和性を示すオクトレオチドと併用投与した場合では，SOM 単独投与では血糖上昇作用が認められている用量であっても，血漿中グルコース濃度上昇は認められなかった（Schmid and Brueggen 2012）。SOM とオクトレオチドを併用した場合は，SOM 単独投与時よりも sstr2 が大きく活性化し，インスリンとグルカゴンのバランスが変化することで正常血糖値の範囲内となったため，高血糖が生じなかったと考えられる（Schmid and Brueggen 2012）。ラットにおいて，SOM のインスリン分泌抑制作用がグルカゴン分泌抑制作用よりも相対的に強力であることが，SOM 投与による一過性血糖上昇作用の機序であると推察される。対照的に，オクトレオチドのグルカゴン分泌抑制作用はインスリン分泌抑制作用よりも強力であることが，オクトレオチドではこのような血糖上昇作用が起こらない機序であると推察される [Table 2.6.3.1-RD-2001-02406]，[Table 2.6.3.1-RD-2011-00248]。

3.3 安全性薬理試験

In vitro 受容体結合親和性試験により SOM の選択性を評価した。また，安全性薬理コアバッテリー試験により心血管系，中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響について検討した。*In vitro* 及び *in vivo* 試験及びその成績をTable 3-2 及びTable 3-3に示す。

SOM の各種受容体に対する親和性について評価した。4 種類の受容体（オピオイド κ，グレリン，5HT1A 及びオピオイド μ）では Ki 値が 1 μM 未満又は IC_{50} が 0.1 μM 未満の親和性を示したが，標的とする sstr に対する親和性と比較して，これらの受容体に対する親和性は低かった（1/50 以下）。

SOM の心血管系への影響を評価するために，*in vitro* hERG 試験及び APD 試験 を実施したが，SOM による hERG 電流の阻害及び催不整脈作用はみられなかった。hERG 輸送及びその他のイオンチャネルについても検討を行ったが，hERG 輸送では 100 μM で輸送抑制，チャネルアッセイでは，hNCX1（Na・Ca 交換体）に対し阻害作用（IC_{50}：21.7 μM）を示したが，それ以外に影響はみられなかった。覚醒カニクイザルを用いたテレメトリー試験により，*in vivo* での心血管系に対する SOM の影響について検討した。投薬に関連した一般状態，体重，摂餌量及び体温の変化はみられず，血圧及び心電図への影響もみられなかった。サルを用いた試験で使用した最高用量（1.6 mg/kg）での曝露量は，ヒトに SOM 900 μg を 1 日 2 回投与したときの Cmax の約 50～56 倍であった（ヒト Camx ：29 ng/mL [5.3.4.1-1-B2113 試験-Table 11-6]，雄性サル Cmax：1469.0～1629.8 ng/mL [2.6.6-Table 3-9，Table 3-10]）。

ラットを用いた試験では，呼吸機能に対する影響はみられなかった。マウスを用いた中枢神経系に対する影響に関する試験では，一般状態の変化（異常歩行，自発運動の低下など）及び平均体温の低下が認められた。マウスでみられた変化は， SRIF 又は SSA の既知の作用である血管拡張作用（Szentivanyi et al. 1996）又はグルコース制御（Sprecher et al. 2010）が関与する可能性が考えられ，実際にサル及びラットにおいても本薬による血管拡張作用に伴う所見が確認されている [2.6.6-3 項]。

Table 3-2 *In vitro* 安全性薬理試験

試験の種類		試験系	被験液濃度	特記すべき所見	試験番号
hERG 電流		HEK293 細胞	10 µg/mL（9.5µM）	hERG テール電流の抑制作用なし。 IC_{50} > 10 µg/mL	0120051
APD		ウサギプルキンエ線維	最高濃度 100 µM（実濃度 76 µg/mL)／8 試験を実施	31.42 µg/mL（30 µM）まで QT 間隔延長に関連する催不整脈作用なし。 Vmax が 76 µg/mL（1Hz）で抑制され，細胞毒性が誘発された可能性あり。	0419101
hERG 電流		HEK293 細胞	10, 30, 100 µM	hERG テール電流の抑制作用なし。 IC_{50} > 30 µM 100 µM で細胞膜完全性の崩壊がみられた。	1070019
Na チャネル及び Ca チャネル	Nav1.5	HEK293 細胞	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 50 µM	IC_{50} > 50 µM	RD-2010-50370
	Cav1.2	CHO 細胞	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 50 µM	IC_{50} > 50 µM	
遅延整流性 K チャネル（KCNQ1/minK）		CHO 細胞	0.24, 0.47, 0.94, 1.88, 3.75, 7.5, 15, 30 µM	IC_{50} > 30 µM	RD-2010-50430
hERG 輸送		HEK293 細胞	0.0003, 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, 100 µM	hERG に対する影響なし。 30 µM までの濃度で hERG 輸送に影響なし。 100 µM で hERG 輸送抑制（38%）。	1270349
心臓イオンチャネル：hCav3.2, hHCN2, hHCN4, hKir2.1, hKir3.1/hKir3.4, hKir6.2/SUR2A, hKvLQT1/hminK, hKv1.5, hKv4.3, hNCX1		HEK293 細胞／CHO 細胞	10, 30 µM（hNCX1 に対しては 3 µM を追加）	hNCX1：IC_{50} = 21.7 µM, その他のすべてのチャネル：IC_{50} > 30 µM	1270473

hERG: human ether-a-go-go related gene, APD: Action Potential Duration

Sources: [Table 2.6.3.4-0120051], [Table 2.6.3.4-0419101], [Table 2.6.3.4-1070019], [Table 2.6.3.4-RD-2010-50370], [Table 2.6.3.4-RD-2010-50430], [Table 2.6.3.4-1270349], [Table 2.6.3.4-1270473]

Table 3-3 *In vivo* 安全性薬理試験

動物種／系統	投与経路	評価対象	投与量（mg/kg）	性／動物数／群	特記すべき所見	試験番号
サル／カニクイ	皮下	一般状態，臨床検査，体重，剖検，死亡 テレメトリー: 血圧，体温，心電図	0, 0.4, 0.8, 1.6	雄 4	心機能（心電図，血圧）に対する影響なし。 無毒性量： 1.6 mg/kg	0170076
ラット／Crl:CD(SD)BR	皮下	一般状態，体重，剖検，死亡，呼吸機能	0, 0.8, 1.6, 4	雄 6	呼吸機能（呼吸数，分時換気量，一回換気量）に対する影響なし。 無毒性量： 4 mg/kg	0180096
マウス／CD-1	皮下	一般状態，臨床検査，体重，剖検，死亡， 神経行動学的評価項目（歩行，姿勢，痙攣，握力，痛覚反射，瞳孔反射，体温等）	0, 0.4, 1.2, 4, 12	雄 10	12 mg/kg：運動失調，軽度な自発運動低下及び低体温；個々の動物で握力の低下，聴覚反応性低下，眼瞼下垂，正向反射の消失及び横臥位。 無作用量： 4 mg/kg	0170077

Sources: [Table 2.6.3.4-0170076], [Table 2.6.3.4-0180096], [Table 2.6.3.4-0170077]

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

SOM は薬理学的標的に対して特異的に作用する，ペプチド構造の物質であることから，薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

4 薬物動態試験

マウス，ラット，ウサギ，及びイヌにおける吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）について，放射能（^{14}C）標識又は非標識 SOM を用いて *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。SOM の薬物動態に関与する代謝酵素及びトランスポーターについて検討し，薬物間相互間作用の可能性を評価するため，*in vitro* 試験を実施した。

4.1 分析法

In vitro 及び *in vivo* 試験で用いるため，^{14}C で標識した ^{14}C-SOM を合成した [2.6.4-2.1 項]。

放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定した。試料は直接又はホモジネートし可溶化した後，一定量を採取し適切なシンチレーターを添加し分析した。

未変化体の血漿及び組織中濃度は，動物試験では酵素結合免疫測定法（ELISA 法）又は放射免疫測定法（RIA 法）を，ヒト試料では RIA 法を用いて測定した。

放射標識化された SOM を投与後の動物の各組織中 SOM 濃度は，放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量した[2.6.4-2.3 項]。代謝物検索では，放射能はマイ

クロプレート液体シンチレーションカウンターにより測定した。ヒト ADME 試験では，^{14}C は AMS（加速器質量分析法）により測定した。組織分布は QWBA により測定した[2.6.4-2.2 項]。

4.2 吸収及び生物学的利用性

マウス，ラット，ウサギ，サル及びヒトに SOM を皮下投与した時，未変化体の Tmax は 0.25～2.0 時間であり吸収は速やかであった。ラット及びサルにおいて，皮下投与後の吸収率は 84%～100%と高かった。ヒトに皮下投与後 10 日までに回収された放射能より算出した吸収率は 56%と動物に比べ低かったが，これは終末相半減期が約 211 時間と長く，10 日までの回収では短かったためと考えられた。Tmax が 0.25～0.5 時間と短いこと，及び血漿中では未変化体のみが検出されていることから，投与部位から全身循環血への吸収過程では代謝による分解を受けないと考えられ，ヒトでの吸収率はほぼ 100%であると考えられる [2.6.4-Table3-1]。

2 種類の筋肉内投与製剤をラットに単回投与したとき，いずれも SOM 血漿中濃度推移は投与後 63 日まで持続的な放出を示した。また，ラットに SOM LAR を 1 ヵ月 1 回の頻度で 3 回又は 6 回反復投与後の曝露量は，投与量に比例して増加した。2 種の SOM LAR のラットでの絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ 85%及び 108%であった[2.6.4-3.1 項]。

単回皮下投与後の動物における血漿中総放射能濃度の半減期は，39 時間から 187 時間であった [2.6.4-Table 3-6]。サルと同様に，ヒトでの放射能の終末相半減期は 211 時間と長かった。それに対しラットの終末相の放射能半減期は 39 時間であり，血漿中放射能濃度はヒト及びサルよりも速やかに減少した。SOM の見かけの終末相半減期はラットにおいては比較的短く（1.3 時間），サルでは長かった（56 時間）。血漿クリアランスはラット (0.25 L/h/kg)，サル(0.05～0.28 L/h/kg)及びヒト (0.12 L/h/kg)で同程度であった。定常状態における分布容積はサル(1.1 L/kg)及びヒト(0.87 L/kg)よりもラット(0.29 L/kg)の方が小さかった[2.6.4-Table 3-7]。

4.3 分布（たん白結合を含む）

ラットに ^{14}C-SOM を単回静脈内投与したとき，放射能は大部分の組織に広範にかつ速やかに分布し，ほとんどの組織の放射能濃度は血液中放射能濃度よりも低かった。いくつかの組織は投与後 1 時間で最も高い放射能濃度を示したが，大部分の組織は投与後 0.083 時間で最も高い放射能濃度を示した。腎臓，血管壁，耳，食道，リンパ節，脾臓及び肝臓で最も高い放射能濃度が示され，放射能由来の物質は投与後 1，3 及び 14 週後の屍体中にそれぞれ 29%，14%及び 2%存在しており消失は遅かった。

^{14}C-SOM を単回皮下投与したときの分布は，投与部位以外は静脈内投与後と同様であった。投与後 1 時間から 3 時間で血液及び大部分の組織で放射能濃度はプラトーに達していた。血液中の放射能は投与後 24 時間で既に定量下限値未満であったが，大部分の組織では投与後 336 時間でも定量下限値よりも高かった。組織中の放射能の消失は血液（半減期 11 時間）中よりもはるかに遅く，大部分の組織での半減期は 100 時間より長かった。半減期の長い組織は骨髄（2900 時

間）と副腎皮質（2750 時間）であり，次いで精巣，脳下垂体，胸腺及び副腎髄質（521～606 時間）であった。しかしながらこれら組織中の放射能濃度は低かった。

組織中最高濃度と血液中最高濃度の比（組織/血液中最高濃度比）は，大部分の組織で 1 以下であった。ほとんどの組織における組織/血液中 AUC 比は組織からの放射能の消失が緩やかであるために高値を示した。組織/血液中最高濃度比は，投与部位（500），褐色脂肪（52），腎皮質（15），血管壁（5.7），肝臓（4.6）及び小腸壁（4.5）で高かった。組織/血液中 AUC 比は，投与部位（4440），副腎皮質（588），腎皮質（224），骨髄（174）及び血管壁（149）で高かった。肝臓及び腎臓中濃度もこれまでに実施したラットを用いた ADME 試験の結果と一致していた。

皮膚又はブドウ膜中のメラニンと放射能との特異的な親和性は示されなかった。生殖器系（精巣）においては組織/血液中最高濃度比が 0.11 であった。中枢神経系（脳及び脊髄）における組織/血液中最高濃度比は 0.03 以下であることから，分布はごくわずかであることが確認された[2.6.4-4.2 項]。

ラット，イヌ及びヒトで SOM の血球と血漿での分布について検討したところ，血球より血漿での濃度が高く，種差はなかった。SOM はほぼ血漿中に分布しており，ラット，イヌ及びヒトの血漿中に血液中 ^{14}C-SOM のそれぞれ最高で 99%，87%及び 91%が存在していた。血液/血漿中 SOM 濃度比は 0.5 から 0.6 の範囲であり，0.1～10 µg/mL の範囲では濃度に依存しなかった。これらの結果は，単回皮下投与後のラット，サル及びヒトでの血液/血漿中放射能濃度比を *in vivo* 試験で検討した結果と同様であり，主な循環成分は SOM 未変化体であることが示唆された。

SOM の血漿蛋白結合率はラット，イヌ及びヒトでそれぞれ 94%, 93% 及び 88%であり，すべての動物種で濃度依存性はみられなかった。しかしながら，ろ過器具に 30%の化合物が残存していることが確認されているため，すべての種の血漿蛋白結合率は過大評価されている可能性がある[2.6.4-4.1 項]。

4.4 妊娠及び授乳動物

妊娠ラットに SOM を単回皮下投与したとき，妊娠 13 日目の母動物では腎臓，肝臓，脾臓，副腎，腸管壁，肺，リンパ節及び卵巣において，妊娠 18 日目の母動物では投与部位，肝臓，脊髄神経，軟骨，血管壁，赤脾髄，副腎皮質及びリンパ節において，投与後 24 時間に最高濃度に達した。胎盤での放射能濃度は血液及び羊膜よりわずかに高かった。母動物の血液から胎仔への放射能の移行の程度は妊娠 13 日目のラットにおいては低く（約 6%），妊娠 18 日目のラットではわずかであった。胎仔への全体的な曝露量は低く，その程度は妊娠の段階に依存していることが示唆された。

SOM を反復皮下投与した妊娠ウサギでは，0.05 mg/kg 投与群ではすべての胎仔組織中 SOM 濃度は定量下限値(0.6 ng/g)未満であった。1 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与群においては，投与後 24 時間の平均血漿中濃度はそれぞれ 4.75 及び 42.1 ng/mL であり，平均胎仔中濃度はそれぞれ 2.18 ng/g

組織及び 41.9 ng/g 組織であった。胎仔/母動物血漿中濃度比は約 0.46～1.0 であり，SOM の胎仔への分布は中程度であることが示唆された[2.6.4-4.3 項]。

授乳中のラットに単回皮下投与したとき，AUCinf を用いて算出した総放射能の乳汁/血漿中曝露量比は 0.28 であった。ラットの結果をヒトに外挿すると，毎日 1 L の母乳を摂取することによって曝露されうる SOM の量は，成人に筋肉内投与したときの投与量の 0.4%以下と推察される[2.6.4-6 項]。

4.5 代謝

4.5.1 *In vitro* 代謝

ラット，サル及びヒト肝ミクロソーム，ヒト腎ミクロソーム及びラット肝細胞を用いて *in vitro* 代謝を検討した。SOM はラット及びヒト肝ミクロソーム，及びヒト腎ミクロソーム中で安定であり，ラット肝細胞中においても 4 時間まで安定であった。サル肝ミクロソーム中では SOM はわずかに代謝され，NADPH 依存的な代謝物 P2 が生成した（2～4%）。

ヒト肝ミクロソームにおける SOM の代謝経路は微量な P24（トリプトファン部位の一酸化体）と M27（リジン部位の脱アミノ化）の生成であった。ヒト組み換えチトクローム P450 発現系による検討から，P24 の生成には CYP3A4，M27 の生成には CYP3A5 が寄与することがわかった[2.6.4-5.1 項]。

4.5.2 *In vivo* 代謝

ラットに ^{14}C-SOM を単回皮下投与したとき，AUC0-24h の約 93%が SOM の未変化体であった[2.6.4-Table 5-2]。投与後 24，48 及び 72 時間における肝臓及び腎臓中放射能は未変化体に由来するものであった。SOM 未変化体は尿中では投与量の 4.2%（総尿中排泄率の約 49%）であり，糞中では投与量の 48%（総糞中排泄率の約 77%）であった [2.6.4-Table 5-3]，[2.6.4-Table 5-4]。

ラットを用いて乳汁移行性を検討したところ，ラット乳汁中においても AUC0-24h のうち 93.8%が未変化体であり，クロマトグラムから得られたその他すべての微量のピークも血漿中で検出されており，プロファイルは血漿中と同様であった。

サルに皮下投与したとき，血漿中で検出された代謝物はラット同様であり，SOM 未変化体が主であったが代謝物 M27 が AUC0-24h の 2.68%を占めた[2.6.4-Table 5-2]。

ヒトに ^{14}C-SOM を皮下投与したとき，プールした血漿中では代謝物は検出されず SOM のみが検出された[2.6.4-5.2 項]。

4.6 排泄

ラット，サル及びヒトに ^{14}C-SOM を単回皮下投与したとき，放射能は主に糞中に排泄され，投与量の 48.3%～94.5%であり，尿中に排泄されたのは投与量の 6.27%～8.9%であった。SOM は主に未変化体として体内より排泄され，代謝物として消失するのはごくわずかであった。ヒト血漿中濃度推移から腸肝循環は示唆されなかった。

4.7 薬物動態学的薬物相互作用

SOM は CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝されるが代謝速度は遅く，ヒト肝ミクロソームによる SOM の代謝反応から得られる Km は約 49 µmol/L より高かった[2.6.4-5.1 項]。

SOM は *in vitro* で，ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対して弱い阻害作用を示し（IC_{50} 値，約 10～100 µmol/L），CYP2C9 及び CYP2D6 に対してはより強い阻害作用を示した（IC_{50} 値，約 5 µmol/L）。しかしながら先端巨大症患者における SOM の臨床用量では Cmax,ss は 0.025 µmol/L 以下であり，SOM と CYP の基質となる併用薬との薬物相互作用は起こらないと予測される[2.6.4-7.1 項]。SOM は UGT1A1 に対して非常に弱い阻害作用を示し，IC_{50} 値は約 59 µmol/L であったが，先端巨大症患者における Cmax,ss よりも IC_{50} 値は高く，*in vivo* において SOM が UGT1A1 によって代謝される併用薬の代謝クリアランス又はビリルビンの抱合を阻害する可能性は低い[2.6.4-7.2 項]。

SOM は CYP1A2，CYP1A1，CYP1B1，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2J2，CYP3A，P-gp 及び MRP2 を誘導しなかった。よって，SOM が酵素誘導によって併用薬のクリアランスを増加させる可能性は低いと予測される[2.6.4-7.4 項]。

SOM は Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験から P-gp の基質となることが示唆されたが，本剤は筋肉内に投与されるため，投与部位からの吸収に薬物間相互作用は想定されない。また，SOM は BCRP，OCT1，OATP1B1， OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではなかった[2.6.4-7.5 項]。*In vitro* 反転膜小胞試験系で SOM は P-gp を阻害する可能性が示唆されたが（IC_{50} 0.85 µmol/L），MDA435 T0.3 細胞で P-gp の基質であるローダミン 123 の排出に対する阻害は弱かった。先端巨大症患者での Cmax,ss は 0.025 µmol/L 以下であり， *in vivo* で SOM と P-gp の基質との間での薬物間相互作用は予測されない。さらに SOM は OATP1B1，OATP1B3，OCT1 又は OCT2 を阻害しなかった。SOM は BCRP，MRP2，BSEP，OAT1 及び OAT3 を濃度依存的に阻害したが，先端巨大症患者における Cmax,ss（0.025 µmol/L）は IC_{50} 値より低いため，*in vivo* において SOM が BCRP，MRP2，BSEP，OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性は低い[2.6.4-7.6 項]。

4.8 トキシコキネティクス

反復投与 TK 試験においてマウスに SOM を皮下投与したとき，AUC 及び Cmax は 1～10 mg/kg の用量範囲では概ね用量に比例して増加した。ラット，ウサギ及びサルでの AUC もマウスと同様に用量に比例したが，Cmax は用量比例性をやや下まわった。マウスでは 2.5～10 mg/kg の用量で雄の AUC は雌よりも 1.2～1.8 倍高かった。性差は他のマウスの試験においても観察された（1.2～1.5 倍）。ラットにおいても雌よりも雄の AUC は 1.3～2.2 倍高く，性差がみられた。サルにおいては顕著な性差はみられなかった[2.6.4-Table 3-3]。

ラットにおいて 26 週間連日反復投与後に累積は示唆されなかったが，サルでは 39 週間反復投与後の AUC で約 2 倍の累積が示唆された[2.6.4-3.3 項]。

5 毒性試験

マウス，ラット，ウサギ及びサルを用いた SOM の皮下投与，経口投与又は静脈内投与による広範な安全性試験を実施した。また，SOM LAR の筋肉内投与による局所忍容性をラット，サル及びウサギで評価し，全身への影響をラット及びサルで評価した（月 1 回筋肉内投与により評価）。また，SOM LAR では，原薬としてパシレオチドパモ酸塩を使用し製剤化しており，筋肉内投与により実施した毒性試験では当該塩製剤を用いている。一方で，皮下投与，経口投与及び静脈内投与により実施した毒性試験では，被験物質としてパシレオチド二アスパラギン酸塩（SOM）を用いた。SOM LAR を用いた毒性試験で得られた全身性の毒性プロファイルは，皮下投与製剤を用いて実施した毒性試験と同様であった。

5.1 単回投与毒性

ラット及びマウスに対して，投与可能な最高用量の 30 mg/kg は非致死量であった（Table 5-1）。マウスでは，30 mg/kg 群の雌 1 例において，投与後 8～15 日目に投与部位の痂皮形成が認められたのみであり，その他に特筆すべき症状は認められなかった。ラットでは，15 mg/kg 投与群の雌全例及び 30 mg/kg 投与群の全例において，4 又は 5 日目から 15 日目まで投与部位のびらんが認められた。投与 1 週目に体重減少がみられたが，その他に毒性学的に意義のある所見は認められなかった。両動物種共に概略の致死量は 30 mg/kg 超であった。

Table 5-1 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD_{50} (mg/kg)	最小非致死量 (mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	試験番号／GLP 適用
マウス (NMRI)	雄 3, 雌 3	皮下	15, 30	到達せず	到達せず	>30	0220024／GLP
ラット (Wistar)	雄 3, 雌 3	皮下	15, 30	到達せず	到達せず	>30	0220025／GLP

Source：[Table 2.6.7.5-0220024], [Table 2.6.7.5-0220025]

5.2 反復投与毒性

SOM の反復投与毒性試験として，ラットでは最長 26 週間，サルでは最長 39 週間の試験を 1 日 2 回又は 1 日 1 回の皮下投与により実施した（Table 5-2）。ラットではサルに比べ SOM に対する感受性が強く，サルの方が良好な忍容性を示した。さらに，ラット及びサルを用いて SOM LAR の毒性プロファイルを確認した。ラット及びサルでみられた所見は類似しており，その多くは SOM の薬理作用に起因する変化であった。なお，イヌの 2 週間反復投与毒性試験において，種特異的と考えられる重度の胃腸管障害がみられたことから，非げっ歯類の動物種としてサルを選択した。

Table 5-2 反復投与毒性試験

動物種／系統	投与期間	投与経路	動物数／群	投与量 (1 日量) (mg/kg)	試験番号／GLP 適用
マウス／CD-1	2 週	皮下(1 日 1 回)	雄 6 雌 6	0, 0.2, 1, 5, 10	0220072／非 GLP
ラット／Wistar	1 週 (2～7 日)	経口 (強制)	雄 5 雌 5	30, 100, 300	0410111／非 GLP
	4 週	経口	雄 10 雌 10	0, 10, 30, 80	0520005／GLP
	2 週	皮下 (1 日 2 回)	雄 10 雌 10	0, 0.04, 0.4, 4	017039／GLP
	4 週	皮下 (1 日 2 回) 皮下 (1 日 1 回) 0.8 のみ	雄 10 雌 10	1 日 2 回: 0, 0.008, 0.08, 0.8 1 日 1 回: 0.8	0170115／GLP
	26 週	皮下 (1 日 1 回)	雄 20 雌 20	0, 0.008, 0.024, 0.08, 0.24	0210056／GLP
	2 週	用量漸増静脈内	雄 1～2 雌 2	0, 0.05, 0.15, 0.3, 0.5, 1.5, 4.5	0410037／GLP
	3 ヵ月	筋肉内	雄 20 雌 20	3 mg 又は 6 mg/body	0770082／GLP
	6 ヵ月	筋肉内	雄 30	3.125 mg 又は 6.25 mg/body	0470138／GLP
サル／カニクイ	2 週	皮下 (1 日 2 回)	雄 2 雌 2	0, 0.04, 0.8, 1.6	0170060／非 GLP
	4 週	皮下 (1 日 2 回)	雄 3 雌 3	0, 0.4, 0.8, 1.6	0170114／GLP
	4 週	皮下 (1 日 1 回)	雄 3 雌 3	0, 1.6, 3.2, 6.4	0270087／GLP
	39 週	皮下 (1 日 1 回)	雄 4 雌 4	0, 0.4, 1.6, 3.2	0270130／GLP
	2 週	経口	雄 1～2 , 雌 1～2	0, 10, 30, 100	0580075／非 GLP
	用量漸増, 5 日間	静脈内	雄 1 雌 1	用量漸増：0.019, 0.038, 0.135, 0.376 5 日間：0, 0.135	0580074／非 GLP
	2 週	静脈内	雄 3 雌 3	0, 0.015, 0.075, 0.150	0580076／GLP
	4 週	筋肉内	雄 3 雌 3	5, 30 mg/body	1370775／GLP
イヌ／ビーグル	≤1 週	皮下 (1 日 2 回)	雄 1 雌 1	0, 0.07, 0.1, 1, 5	0110034／非 GLP

Source：[Table 2.6.7.6-0220072], [Table 2.6.7.6-0410111], [Table 2.6.7.7A-0520005], [Table 2.6.7.6-017039], [Table 2.6.7.7B-0170115], [Table 2.6.7.7C-0210056], [Table 2.6.7.6-0410037], [Table 2.6.7.6-0110034], [Table 2.6.7.6-0170060], [Table 2.6.7.7F-0170114], [Table 2.6.7.7G-0270087], [Table 2.6.7.7H -0270130], [Table 2.6.7.6-0580075], [Table 2.6.7.6-0580074], [Table 2.6.7.6-0580076], [Table 2.6.7.7D-0470138], [Table 2.6.7.7E-0770082], [Table 2.6.7.7I-1370775]

下垂体への影響

SOM のラットを用いた 2 週間以上の反復皮下投与毒性試験では，体重増加量の減少がみられ，26 週間反復投与毒性試験における体重増加量の減少は，雄（0.008 mg/kg/日以上）で雌（0.24 mg/kg/日）よりも低用量で発現した。雄ラットでは，下垂体重量の減少，下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞の好酸性低下が認められた。SSA は成長ホルモン分泌細胞を標的細胞とし GH の産生を変化させることから，下垂体における変化は薬理学的作用に関連する変化であると

考えられた。また，雄では雌より高頻度に下垂体での変化及び低用量から体重減少がみられたが，雄では下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞が雌よりも少ないことから，SSA の薬理作用による成長ホルモン産生への影響が顕著にみられたと考えられる。また，雄（0.08 mg/kg/日，4 週間投与）で雌（0.8 mg/kg/日，4 週間投与）よりも低用量で血中 IGF-1 が減少したが，GH 及び SRIF の制御には，性的二型性が報告されており（Wehrenberg and Giustina 1992），GH の制御をうける IGF-1 の産生はこの性的二型性を反映した結果と考えられる。また，ラットを用いた SOM の 4 週間反復皮下投与毒性試験及び不純物含有 SOM のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験において SOM の薬理作用による下垂体からの副腎皮質刺激ホルモンの分泌抑制に起因すると考えられる副腎での病理組織学的変化（皮質単細胞壊死，球状帯細胞の空胞化を伴う肥大）が認められた。

サルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験において 1.6 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で血中 GH 濃度の減少が，1.6 mg/kg/日以上の雌及び 6.4 mg/kg/日の雄でグルカゴン濃度の減少がみられた（Table 2.6.7.7G-0270087）が，体重への影響は認められなかった。また，4 週間反復皮下投与毒性試験の 1.6 mg/kg/日以上の投与群の雌雄及び 39 週間反復皮下投与毒性試験の 0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で下垂体前葉の好酸性増加がみられた。サルを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験において，投与 1 週後に，雌で軽度の体重減少がみられたが，その他のサルを用いた毒性試験において毒性学的に問題となる GH 濃度の変化または体重減少はみられず，全体的に忍容性は良好であった。

甲状腺への影響

サルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験では，甲状腺において軽微から軽度の濾胞の小型化が，0.4 mg/kg/日投与群の雌，1.6 mg/kg/日以上の投与群の雄雌でみられた。この変化は，休薬後に雄で回復したが，雌では依然として認められた。SRIF は甲状腺ホルモンの分泌を抑制することから，濾胞小型化は SOM の薬理作用に起因すると考えられる（Barnett 2003）。甲状腺刺激ホルモンの分泌低下は濾胞上皮におけるサイロキシン及びトリヨードサイロニンの合成・分泌を低下させ，その結果濾胞上皮の菲薄化及び小型化を引き起こすものと考えられた。一方，ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験では，甲状腺濾胞における拡大及び上皮の菲薄化が認められた。これらの変化についても SOM による甲状腺刺激ホルモンの抑制が関与しているものと考えられ，甲状腺刺激ホルモンの低下は，甲状腺ホルモンの濾胞からの分泌を抑制し，濾胞におけるコロイド蓄積に伴う拡大及び濾胞上皮の菲薄化が認められたものと考えられた（Barnett 2003）（Takano et al. 1995）。

膵臓への影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の高用量群の雄で膵臓の外分泌腺房内にチモーゲン顆粒の増加が認められた。一方で，低中用量の雌雄では膵チモーゲン顆粒の減少がみられているが，これは SRIF 及び SSA による膵外分泌の抑制によるものであり，ラットでは良くみられる変化で

ある（Matsushita et al. 1993，Maouyo and Morisset 1997，Lee et al.1999）。膵チモーゲン量には摂餌量が関与することから，当該試験でみられた摂餌量の減少や，また本薬によるホルモンの複雑な変化がチモーゲン顆粒の変動に関与している可能性が考えられた。本所見は回復性が認められる変化であり，その他に膵臓における病理組織学的変化はみられなかった。

生殖器への影響

ラットの試験全般で認められた雌の生殖器官及び発情周期における抑制的な変化が認められた。これらは，SOM が雌の神経内分泌・生殖軸においてエストラジオールの作用を生じるのに必要な IGF-1 を減少させたことに起因すると考えられた（Etgen et al. 2006）。雌ラットの排卵は，発情前期に視床下部への刺激が生じた場合（エストラジオールへの感受性が増加する）にのみ誘発され，性腺刺激ホルモン放出ホルモンの分泌が促される。視床下部への刺激がなかった場合は，性腺刺激ホルモン放出ホルモン及び黄体形成ホルモンの分泌が十分量に達しないため，排卵及び発情は生じず，多くの場合発情周期は発情前期から進まない。また，SOM の投与により卵巣の形態学的変化（間質細胞過形成，軽微から軽度の重量減少及び黄体数の減少）がみられており，ホルモンによる刺激レベルが低い状態では正常な排卵が起こらないという機序と一致していた。

血管への影響

ラットの 2 週間及び 4 週間反復皮下投与毒性試験，並びに 2 週間反復静脈内投与毒性試験では，耳介，足及び尾の末梢性紅潮，並びに耳介，鼻口部，及び足の腫脹がみられた。SRIF は血管内皮細胞からの一酸化窒素放出を介して（Szentivanyi et al. 1996，Wallengren 1997），血管拡張作用を示すことから（Holzer 1998，Lam and Ng 2003），認められた変化は SOM による血管拡張に起因する変化と考えられた。これらの変化はラットの 26 週間反復投与毒性試験ではみられなかったが， 2 週又は 4 週の試験に比べ用量が低かったためと考えられた。SOM の静脈内投与により，投与直後に顔面紅潮及び横臥位などが認められたが，これらの所見は，SOM の血管拡張作用に加え，SOM がグルコースの調節（Sprecher et al. 2010）にも影響を与えた可能性が考えられる。

リンパ及び造血組織への影響

SOM の投与により，胸腺重量の減少及び胸腺の細胞密度低下，並びに脾臓及び骨髄の造血機能の低下が認められた。血球系の細胞に対する SRIF の増殖抑制は，既知の作用であり（van Hagen et al. 1994，Weinstock and Elliott 2000），骨髄及び脾臓でみられた造血細胞密度の低下は，SOM がリンパ球，単球及び造血前駆細胞（CD34 陽性細胞）上の sstr に作用することにより，細胞増殖を抑制したためと考えられる。また，IGF-1 は赤血球産生刺激作用を有することが知られていることから（Mirza et al. 1997），SOM 投与後の IGF-1 濃度の減少が，造血組織に対して抑制的に作用した可能性も考えられた。実際，ラットにおいて赤血球前駆細胞の IGF-1 への結合親和性は，成熟赤血球よりもはるかに高いことが報告されている（Shimon and Shpilberg 1995）。同様な変化（骨髄細胞密度低下）は，カニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でもみられ，

SOM LAR を用いた月 1 回筋肉内投与（5 mg/kg 以上）による毒性試験では，胸腺小型化及び重量の低下を伴う胸腺リンパ球の枯渇が認められた。

なお，ラットを用いた免疫毒性試験の結果からは，SOM の造血抑制による免疫機能への影響はみられていない。

骨への影響

ラットを用いた SOM LAR の 6 ヵ月筋肉内投与毒性試験で脛骨及び大腿骨の骨端板下の新生骨形成低下が認められた。本所見の発現機序は明らかではないが，骨成長での GH 及び IGF-1 の役割は既知であること（Wang et al. 2004），骨と骨髄の境界面に存在する SRIF 免疫応答細胞は，カルシトニン及び SRIF に反応を示すことから（Godlewski 1990），これらの変化は SOM の薬理作用に起因する可能性が考えられる。ラットでみられた本所見は，げっ歯類では，霊長類と異なり持続的な骨成長がみられるため生じた変化と考えられた。また，カニクイザルでは骨への影響は認められなかったことから，ラットでみられた骨形成の抑制は，成人患者へ本薬を投与するにあたり問題にはならないと考えられる。

肝臓への影響

ラットを用いた 2 週間，4 週間及び 26 週間反復皮下投与毒性試験で ALT 増加及びアルブミン減少などの血液生化学的変化又は肝重量の減少がみられた。これらは，IGF-1 の減少による二次的変化と考えられた。血清アルブミンの減少及びトランスアミナーゼの増加は，SSA のオクトレオチド及びランレオチドでも既に報告されている。また，コレステロール，トリグリセリド及び α 1 グロブリンの減少などの体重増加抑制を伴う血液生化学的変化がみられた。これらは，SOM の内分泌及びサイトカイン分泌に対する二次的作用である可能性が高く，肝の脂質代謝に対する GH の直接作用（Fan et al. 2009），並びに SRIF の投与に関連する摂餌量の減少と一致しており，この摂餌量の減少は腸管運動の抑制及びラットの摂食行動の変化によるものと考えられる（Scalera and Tarozzi 1998）。

血液凝固系への影響

ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験で SOM を 0.024 mg/kg/日以上で投与した雌及び 3.0 mg/月以上で SOM LAR を投与した雌雄で，プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。これらの変化は SOM の薬理作用を反映したものと考えられ，肝臓の GH により制御される凝固因子の産生が変化したことに起因する可能性が考えられた（Erem et al. 2008）。しかし，ラットでの凝固パラメータの変化は軽度かつ可逆的であり，それに伴う肝臓の病理組織学的変化はみられなかったことから毒性学的意義はないと判断した。なお，カニクイザルでは，より高濃度の SOM の曝露では凝固系への影響はみられず，ヒトにおいても凝固パラメータに本薬の投与に関連した臨床上意義のある変化は報告されていない。

消化管への影響

イヌを用いた SOM の 2 週間反復皮下投与毒性試験では，重度の消化管に対する影響（重度の嘔吐及び下痢）がみられた。また，カニクイザルを用いた 4 及び 39 週間試験の各用量群 1～4 例の個体においても胃腸での変化がみられており，剖検所見として大腸拡張がみられ，それに伴い病理組織学的所見として盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白性物質を認めた。これらは薬理作用による二次的変化と考えられ，経時的な悪化及び腸ヘルニアはみられず，休薬後に回復した。SRIF は生理学的に胆汁流量及び腸分泌を減少させるとともに，消化管の平滑筋収縮も抑制する。また，オクトレオチドは，ヒトにおいて口-盲腸通過時間を延長したとの報告がある（Gyr and Meier 1993）。したがって，イヌ又はサルでみられた胃腸での変化は，SOM の薬理作用に起因する変化と考えられた。ラット及びマウスを含むすべての試験動物種の消化管で，sstr の発現が確認されているが（Zeyda et al. 2001， Siehler et al. 2008），げっ歯類では消化管での所見は認められなかった原因として，受容体に対する SOM の低感受性が考えられた。

投与局所への影響

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験全般で，病理組織学的所見として投与局所の炎症性及び再生性変化，並びに筋変性が認められた。これらの変化は SOM を処置した動物でより顕著であったことから，SOM の局所刺激性に起因すると考えられた。しかし，ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験における局所での変化（局所肉芽腫）は，対照群と同程度であった。サルを用いた反復皮下投与毒性試験においても，浮腫，炎症，線維化及び出血などの皮膚所見が認められたが，休薬により回復した。

SOM LAR を用いた試験

SOM LAR を用いた毒性試験では，SOM の皮下投与製剤と類似した全身性の変化が認められた。標的器官（下垂体，膵臓，甲状腺，骨及び骨髄）における病理組織学的変化は，SSA としての薬理作用と一致するものであった。SOM LAR の忍容性は良好であり，SOM LAR の投与に関連する死亡及び一般状態の変化はみられなかった。プラセボ及び SOM LAR 投与動物で，投与部位の紅斑（軽微～重度）及び投与部位の肉芽腫の軽度の増加が認められたが，これらは微粒子剤形に起因すると考えられた。SOM LAR 投与動物における投与部位の肉芽腫には，好酸性顆粒状物質も含まれていたが，これは製剤の媒体成分が残存したものと考えられた。

5.3 遺伝毒性

SOM の遺伝毒性について，復帰突然変異試験，染色体異常試験及びラットを用いた小核試験で検討した（Table 5-3）。いずれの試験においても結果は陰性であり，SOM の変異原誘発能又は染色体異常誘発能は認められなかった。

Table 5-3 遺伝毒性試験

試験系	評価項目	用量範囲	結果	試験番号／GLP 適用
In vitro				
ネズミチフス菌：TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102	遺伝子突然変異	3.2～2000 µg/プレート +/- S9	陰性	0112017／GLP
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	3 時間処理+/- S9, 20 時間処理–S9, 200～689.4 µg/mL	陰性	0112206／GLP
In vivo				
ラット	小核	0, 5, 16, 50 mg/kg	陰性	0412410／GLP

Source：[Table 2.6.7.8A-0112017], [Table 2.6.7.8B-0112206], [Table 2.6.7.9A-0412410]

5.4 がん原性

SOM のがん原性について，トランスジェニックマウス（Tg.rasH2）を用いた 26 週間がん原性試験，及びラットを用いた 104 週間がん原性試験により評価した（Table 5-4）。いずれの試験においても，本薬投与に関連した腫瘍発生及び腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

Tg.rasH2 マウスを用いた試験では，すべての SOM 投与群で，有意な体重及び体重増加量の減少が認められた。雌雄の Tg.rasH2 マウスでは心臓，腎臓及び肝臓重量の減少がみられ，CB6F1 マウスでも心臓，腎臓，肝臓及び脾臓重量（雌雄），並びに精巣重量（雄）の減少がみられた。非腫瘍性の病理組織学的変化として，SOM に関連した変化が膵臓（腺房細胞内チモーゲン顆粒の用量非依存的な増加）及び投与部位に観察された。

ラットを用いた試験では，一般状態の変化として，皮膚の青色化及び褐色化（多くの場合，それぞれ腫瘤又は尾），削痩及び赤色液状膣分泌物及び皮膚の剥離（多くの場合は尾）がみられた。体重及び摂餌量減少が認められ，非腫瘍性の病理組織学的変化として，投与部位で皮筋変性の発現頻度が増加した。

Table 5-4 がん原性試験

試験の種類	動物種／系統	性別及び動物数／群	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	試験番号／GLP 適用
26 週間がん原性	マウス／Tg.rasH2	雄 25 雌 25	皮下 (1 日 1 回)	0, 0.5, 1, 2.5	陰性	0470111／GLP
104 週間がん原性	ラット／Wistar	雄 50 雌 50	皮下 (1 日 1 回)	0, 0.01, 0.05, 0.3	陰性	0670694／GLP

Source：[Table 2.6.7.10C-0470111], [Table 2.6.7.10B-0670694]

5.5 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験として，ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した（Table 5-5）。

Table 5-5 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種／系統	動物数／群	投与期間	投与経路	投与量 (1 日量) (mg/kg)	試験番号／GLP 適用
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット／Wistar	雄 25 雌 25	交配前 4 週間 交配前 14 日～妊娠 6 日	皮下 (1 日 1 回)	0, 0.1, 1, 10	0470174／GLP
胚・胎児発生	ラット／Wistar	雌 25	妊娠 6 日～17 日	皮下 (1 日 1 回)	0, 1, 5, 10	0470017／GLP
	ウサギ／ニュージーランドホワイト	雌 20	妊娠 7 日～20 日	皮下 (1 日 1 回)	0, 0.05, 1, 5	0470018／GLP
出生前及び出生後の発生	ラット／Wistar	雌 24	妊娠 6 日～分娩後 21, 22, 23 日	皮下 (1 日 1 回)	0, 2, 5, 10	0670042／GLP

Source：[Table 2.6.7.12-0470174]，[Table 2.6.7.13A-0470017]，[Table 2.6.7.13B-0470018]，[Table 2.6.7.14-0670042]

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，一般状態の変化，体重及び摂餌量の減少が用量依存的に認められた。1.0 mg/kg 以上の投与群の雌では，黄体数の減少，及びすべての用量で着床数又は生存胎児数の減少が認められた。これら生殖パラメータの変化は，ラットの反復投与毒性試験（5.2 項）でみられた雌の生殖器及び発情周期の変化と一致しており，SOM による IGF-1 への影響（Etgen et al. 2006）に起因すると考えられる。一方，雄の生殖パラメータに変化は認められなかった。雌雄間の生殖機能に対する感受性の差は，神経内分泌パラメータの制御における性的二型性によるものであり，GH 及び IGF-1 の性差に関連するものと考えられる。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

ラットの胚・胎児発生に関する試験では，1 mg/kg/日以上の投与群において，母動物に一般状態，体重及び摂餌量の減少がみられた。これらの変化は，SOM の薬理作用に起因すると考えられた。母動物毒性が認められた用量（10 mg/kg）のみで，早期及び総吸収胚数の増加，胎児体重の減少，四肢の異常回転がみられた。以上，母動物の一般毒性に対する無毒性量は決定できず，生殖毒性及び胎児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では，1 mg/kg/日以上の投与群で投与に関連した一般状態，体重及び摂餌量の減少がみられ，5 mg/kg/日投与群で死亡及び流産が認められた。生殖及び胎児

への影響（早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加，並びに胎児重量減少）は，母動物毒性が認められた 1 mg/kg/日以上の投与群でみられ，5 mg/kg/日投与群では生存胎児数の減少も認められた。5 mg/kg/日でみられた骨格変異の発現頻度の増加は，胎児体重の減少による二次的変化と考えられた。以上，本試験の結果に基づき，母動物及び胎児の無毒性量は 0.05 mg/kg/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

5 mg/kg/日投与群で F0 世代の母動物 1 例が妊娠 9 日に死亡し，10 mg/kg/日群の雌 3 例が一般状態の悪化のため切迫殺となった。また，全群で投与部位の局所変化，一般状態の変化（活動性低下，筋緊張度低下，円背位，眼瞼下垂，立毛，被毛の汚れ，削痩，鼻口部・四肢及び足の腫脹及び皮膚の青色化），体重及び摂餌量の減少がみられた。出産率，妊娠期間，生存児数，死亡児数，着床痕数，性比及び出生率には，SOM による影響は認められなかった。すべての SOM 投与群の F1 世代では乳児期での体重減少及び体重減少に関連すると考えられる耳介開展までの平均日数の延長がみられた。以上，本試験条件下で，F0 世代の母動物では 5 mg/kg/日以上の投与群で死亡がみられ，一般状態の変化，摂餌量及び体重の減少並びに投与部位への影響がすべての SOM 投与群で認められたことから無毒性量は決定できなかった。

5.5.4 幼若動物を用いた毒性試験

小児への適用は予定されていないため，幼若動物を用いた毒性試験は実施しなかった。

5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価

生殖発生毒性試験で観察された変化は，薬理作用に関連し予期されるものであった。F0 世代の雄性ラットでは，体重及び摂餌量の変化が認められ，高用量において四肢及び鼻の腫脹がみられた。雌ラットでは，すべての用量において，生存胎児数の減少を特徴とする受胎能の低下が認められた。ウサギ及びラットにおいて，SOM は催奇形性を示さなかった。両動物種で早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加，胎児体重の減少，並びにウサギでは流産がみられたが，これらは母動物毒性に起因する二次的変化と考えられた。出生前及び出生後の発生に関する試験では，SOM の投与に起因すると考えられる出生児の体重減少及びそれに伴う耳介開展の遅延を特徴とする発育遅延が認められた。

5.6 全身曝露量比の比較

ラットに SOM LAR を 6 サイクル筋肉内投与した際の曝露量及びカニクイザルに SOM LAR を 1 サイクル筋肉内投与した際の曝露量と健康被検者に SOM LAR を予定最大臨床用量（60 mg）で投与した際の曝露量を比較した（Table 5-6）。ラットでは無毒性量の AUC0-t の比較で 1.3 倍，カニクイザルの無毒性量での AUC0-t の比較では 10 倍以上の安全域が得られた。

さらに，皮下投与により実施した SOM のラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験，カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験，ラットを用いた 104 週がん原性試験，並びにラット及

びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験の曝露量を 28 日間の曝露量として換算した AUC0-28d と健康被検者に SOM LAR を予定最大臨床用量（60 mg）で投与した際の曝露量を比較した（Table 5-7）。その結果，曝露量比は 0.1～60 倍であり，ラットの 26 週間反復皮下投与毒性試験及びウサギの胚・胎児への影響に関する毒性試験での曝露量比を除き，ヒト曝露量との安全域が確保された。ラットの 26 週間反復投与毒性試験では雌雄両群で SOM の過剰な薬理学的作用が主にみられた最小毒性用量との比較を行い 1 以上の曝露量比が得られている。SOM のウサギの胚・胎児毒性試験においても，安全域は確保されなかったが，予備試験では本試験での毒性用量（1.0 mg/kg/日）において影響がみられなかったことから，本動物種に対する無毒性量は 1.0 mg/kg/日に近似していると考えられた。当該用量との曝露量比は約 4 倍であった。

Table 5-6　ラットに SOM LAR を筋肉内投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較

	性	投与量* (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (ng･d/mL)	曝露量比 (動物／ヒト) Cmax から算出	AUC0-t から算出
ラット	雄	3.125[a]	68.8[b]	620.8[b]	2.7	1.3
	雄	6.25	133[b]	1062.5[b]	5.2	2.3
カニクイザル	雄	5	121	883	4.7	1.9
	雌	5	190	1195	7.4	2.6
	雄	30[a]	640	7666[d]	24.8	16.6
	雌	30[a]	541	6083[d]	21.0	13.1
ヒト		60 mg/body	25.8[c]	463[c]		

*= 遊離塩基として表示，[a]：本試験の無毒性量，[b]：反復投与後の曝露量は，免疫原性により変化している可能性があるため，安全域の算出には，抗薬物抗体の影響がより少ないと考えられる初回投与後の全身曝露量を使用，[c]：健康被験者に SOM LAR の月 1 回（28 日ごと）反復投与した際の Cmax,ss 及び AUC0-t,ss は，SOM LAR の 60 mg を単回投与したときの血中データに基づき推定，[d]：単回投与時

Source：Table 2.6.7.7D-0470138，Table 2.6.7.7I-1370775

Table 5-7 動物に SOM を反復皮下投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較

試験	性	投与量* (mg/kg/日)	曝露量			曝露量比 (動物/ヒト)	
			Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng･h/mL)	AUC0-28d (ng･d/mL)	Cmax で算出	AUC0-28d で算出
ラット 26 週間	雄	0.024#	26.8	95.9	111.9 b	1.0	0.24
	雌	0.024#	16.1	44.3	51.7 b	0.6	0.1
	雄	0.24$	143	748	872.7b	5.5	1.9
	雌	0.24$	144	560	653.3 b	5.6	1.4
カニクイザル 39 週間	雄	1.6#	2245	11371	13266 b	87	28.7
	雌	1.6#	2972	15919	18572 b	115	40.1
ラット，がん原性	雄	0.3+	883	3980	4643 b	34.2	10.0
	雌	0.3+	499	1900	2217 b	19.3	4.8
ラット，胚・胎児毒性	雌	5#	3096	25594	29860 b	120	64.5
ウサギ，胚・胎児毒性	雌	0.05#	45.04	114	133 b	1.7	0.29
		1.0$	753.39	1906	2224 b	29	4.8
ヒト	-	60 mg/body	25.8 a		463 a		

*= 遊離塩基として表示，#= 無毒性量，$= 最小毒性量，+= 非発癌量，a：健康被験者に SOM LAR の月 1 回（28 日ごと）反復投与した際の Cmax,ss 及び AUC0-t,ss は，SOM LAR の 60 mg を単回投与したときの血中データに基づき推定，b: AUC0-24h 値より推定

Source：Table 2.6.7.7C-0210056， Table 2.6.7.7H-0270130，Table 2.6.7.10A-0670694， Table 2.6.7.13A-0470017, Table 2.6.7.13B-0470018

5.7 局所刺激性

SOM の皮膚刺激性及び眼刺激性を，ウサギを用いて検討した（Table 5-8）。その結果，SOM はウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を示さなかった。また，ウサギを用いて SOM LAR の局所刺激性を筋肉内投与により検討したが，その忍容性は良好であった。

Table 5-8 局所刺激性

試験の種類	動物種／系統	投与経路	動物数／群	投与量 (mg/匹)	投与	試験番号／GLP 適用
眼刺激性	ウサギ	結膜嚢	3	12	単回	0320041／GLP
皮膚刺激性	ウサギ	皮膚	2	500	単回	0320047／GLP
筋肉刺激性	ウサギ	筋肉	9 (SOM LAR)	28, 34, 40	単回	0320064／GLP
	ラット	筋肉	15	6 mg/kg	単回	0470162／GLP
	ラット	筋肉	18 (SOM LAR) 9 (プラセボ)	5 mg/kg	単回	0320065／GLP

Source：[Table 2.6.7.16B-0320047]， [Table 2.6.7.16A-320041]， [Table 2.6.7.16C-0320064]， [Table 2.5.6.16C-0470162], [Table 2.6.7.16C-0320065]

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 抗原性

雄性ラットを用いた SOM LAR の 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 （Table 2.6.7.7D-0470138）で抗原性を評価した。その結果，投薬群の 59 例中 26 例の動物で抗 SOM 抗体が検出された。また，SOM LAR のラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 （Table 2.6.7.7E-0770082）では，大部分のラットで抗 SOM 抗体が認められた。しかし，両試験で SOM の薬理作用に関連する変化が試験を通して観察されたことから，これらの抗体には SOM に対する中和作用はないと考えられた。

5.8.2 免疫毒性

ラットを用いて SOM の免疫毒性について評価した（Table 5-9）。その結果，骨髄で造血細胞密度低下及び脂肪組織増加がみられ，リンパ組織（脾臓，胸腺及び特定のリンパ節）での細胞密度低下も認められた。0.8 mg/kg/日投与群では，脾臓のリンパ球数の減少がみられたが，SOM の投与により抗 KLH IgM 反応及び抗 KLH IgG 反応はいずれも変化しなかったことから，免疫機能に影響はないと考えられた。

Table 5-9 免疫毒性試験

動物種／系統	試験の種類／投与期間	投与経路	動物数／群	投与量 (1 日量) (mg/kg)	投与	試験番号／GLP 適用
ラット／Wistar	免疫毒性／4 週間	皮下	雄 20 雌 20	0, 0.08, 0.24, 0.8	28 日間	0680209／GLP

Source：[Table 2.6.7.17A-0680209]

5.8.3 光毒性

SOM の光毒性を評価するため，*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験を実施した（Table 5-10）。本試験結果から，OECD 試験ガイドライン 432 に基づき，SOM は光毒性を示さないと考えられた。

Table 5-10 光毒性試験

試験の種類	濃度 (µg/mL)	処理	試験番号／GLP 適用
In vitro 3T3 NRU 光毒性	0.079～1000	45 分間 UV 曝露	0680088／GLP

Source：[Table 2.6.7.17D-0680088]

5.9 不純物

不純物の安全性を確認するため， *in vitro* 遺伝毒性試験（Table 5-11）及び *in vivo* 反復投与試験（Table 5-12）を実施した。

Table 5-11 不純物及び分解産物の遺伝毒性試験

試験系	評価項目	被験物質（バッチ）	用量範囲	結果	試験番号／GLP 適用
ネズミチフス菌：TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102	遺伝子突然変異	TOX3/SOM230 05/2：類縁物質 E*；[redacted]%，類縁物質 F*；[redacted]%含有	4.38～2740 µg/プレート +/- S9	陰性	0512013／GLP
ネズミチフス菌：TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102	遺伝子突然変異	SOM230-BTA/DS 02：類縁物質 A*；[redacted]%含有	0.64～2000 µg/プレート +/- S9	陰性	0870592／GLP
ネズミチフス菌：TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102	遺伝子突然変異	TOX4/SOM230 09/1：類縁物質 B*；[redacted]%，類縁物質 C*；[redacted]%で添加	0.64～2000 µg/プレート +/- S9	陰性	0970214／GLP
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	TOX3/SOM230 05/2：類縁物質 E*；[redacted]%，類縁物質 F*；[redacted]%含有	3 時間処理 +/- S9, 20 時間処理 –S9, 1.6～201.6 µg/mL	陰性	0512103／GLP
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	SOM230-BTA/DS 02：類縁物質 A*；[redacted]%含有	3 時間処理 +/- S9, 20 時間処理 –S9, 70～171.4 µg/mL	陰性	0870591／GLP
ヒト末梢血リンパ球	染色体異常	TOX4/SOM230 09/1：類縁物質 B*；[redacted]%，類縁物質 C*；[redacted]%で添加	3 時間処理+/- S9, 20 時間処理–S9, 70～171.2 µg/mL	陰性	0970216／GLP

Source：[Table 2.6.7.17B-0512013], [Table 2.6.7.17B-0870592], [Table 2.6.7.17B-0970214], [Table 2.6.7.17B-0512103], [Table 2.6.7.17B-0870591], [Table 2.6.7.17B-0970216]

原薬中に含まれる不純物は ICH Q3A(R2)ガイドラインを参考にした場合，安全性確認の必要な閾値を超える規格値（原薬：>0.15%）となる。原薬中に含まれる不純物の安全性評価は，原薬中に不純物が含まれる，または添加した 2 種の被験物質（TOX3/SOM230 及び TOX4/SOM230）を用いた遺伝毒性試験及びラットを用いた一般毒性試験により評価した。これら被験物質を用いて 2 種の *in vitro* 遺伝毒性試験を実施したが，いずれの試験でも不純物が存在することによる遺伝毒性の発現は認められなかった。また，ヒトでの曝露を十分に上回る量の不純物を含有した被験物質（Table 5-13）を用いたラットの 4 週間反復皮下投与毒性試験でも不純物が存在することによる毒性の違いは認められなかった[2.6.6-8.3.7 項]，[2.6.6-8.3.8 項]。これらの結果は，パシレオチドパモ酸塩の原薬の規格値として，SOM LAR を申請用量の 1 日最高用量である 2.14 mg（60 mg/28 日）までの用量で投与する際の安全性を担保するものである。なお，本薬はペプチドであることから ICH Q3A(R2)ガイドラインの適用外であるが，欧州薬局方の 7th edition 7.1, general monographs, “Substances for Pharmaceutical Use” では，化学合成によって得られるペプチド中の有機不純物については，報告の閾値は 0.1%，構造決定が必要とされる閾値は 0.5%，安全性の確認が必要とされる閾値は 1.0%とされており，これらを考慮し設定した規格に基づく安全性評価は妥当であると考える。

また，製剤中に含まれる不純物の内，2 種の不純物の規格値は ICH Q3B(R2)ガイドラインを参考とした場合，構造決定の必要な閾値を超えるものであった（Table 5-14）。しかし，いずれの

不純物についても，不純物の評価のため実施したラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6-8.3.7 項）に用いた被験物質中に高濃度で含まれていることから（Table 5-14），設定した規格値までの安全性は十分に確認されているものと考えられた。

Table 5-12　　不純物の反復投与毒性試験

動物種 系統	投与期間	投与経路	動物数／群	投与量 (1 日量) (mg/kg)	被験物質（バッチ）	試験番号／ GLP 適用
ラット （Wistar）	4 週間	皮下 (1 日 1 回)	雄 10， 雌 10	0, 0.008, 0.8	TOX3/SOM230 05/2：類縁物質 E#；[redacted]%，類縁物質 F#；[redacted]% 含有	0520067／ GLP
	4 週間	皮下 (1 日 1 回)	雄 10, 雌 10	0, 0.01, 1.0	TOX4/SOM230 09/1：類縁物質 B#；[redacted]%，類縁物質 C#；[redacted]% で添加	0970162／ GLP

Source：[Table 2.6.7.17C-0520067]，[Table 2.6.7.17C-0970162]

Table 5-13　　パシレオチドパモ酸塩（原薬）の不純物評価

分解産物	規格値 (%)	ヒトでの最大投与量* (µg/kg/日)	被験物質中 の含量（%）	動物試験での投与量 (µg/kg/日)	動物試験での投与量 /ヒト最大投与量
類縁物質 A#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24
類縁物質 B#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	46
類縁物質 C#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	38
類縁物質 D#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12

*: SOM LAR 推定 1 日量 2.14 mg/日は 4 週間の投与量（60 mg/28 日）から算出した。またヒトの体重は 60 kg とした。

Table 5-14　　SOM LAR（製剤）の不純物評価

分解産物	規格値 (%)	ヒトでの最大投与量* (µg/kg/日)	被験物質中 の含量（%）	動物試験での投与量 (µg/kg/日)	動物試験での投与量 /ヒト最大投与量
類縁物質 E#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	70
類縁物質 F#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	56

*: SOM LAR 推定 1 日量 2.14 mg/日は 4 週間の投与量（60 mg/28 日）から算出した。またヒトの体重は 60 kg とした。

5.10　　新規添加剤の安全性評価

最高申請用量の SOM LAR（60 mg）には，乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）（poly lactic-co-glycolic acid (1:1) ；PLGA(1:1)）が新規添加剤として含まれることから，当該添加物の安全性を評価した。

その結果，ラット及びサルを用いた筋肉内投与毒性試験のプラセボ投与群における試験成績，また PLGA(1:1)のラット，ウサギ又はサルを用いた局所刺激性試験成績，さらには PLGA の構成

成分であり分解物として産生する，乳酸及びグリコール酸の医薬品添加剤としての使用実績又は非臨床毒性試験成績等から，本剤の最高申請用量に含有される PLGA(1:1)をヒトに筋肉内投与した際の安全性は確認されたものと判断した[2.6.6-8.4.2 項]。

6 安全性の総合評価

先端巨大症及び下垂体巨人症患者の薬物治療には，長年にわたり，主に sstr2 への結合を介して作用するオクトレオチドが使用されてきた。いくつかの動物種における *in vitro* 及び *in vivo* 試験で，SOM がオクトレオチドに比べて高い有効性を示したことは，sstr2 のみならず，sstr1，3 及び 5 に対しても高い機能活性を示す SOM の特性によるものと考えられた。非臨床試験において，SOM はオクトレオチドに比べてより強力な GH 及び IGF-1 抑制作用を示すだけでなく，その作用はより長時間持続し，反復投与又は長期投与した場合でもタキフィラキシーが生じにくいことが示された。

SOM は，オピオイド κ，グレリン，5HT1A 及びオピオイド μ 受容体に対し弱い結合親和性を示した。しかし，標的とする受容体の結合親和性と標的外受容体の親和性には解離があり，非臨床安全性試験においてこれら受容体の関与を示唆する変化はみられなかったことから，臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験では，呼吸系，中枢神経系及び心血管系への毒性学的に意義のある変化はみられなかった。ランレオチド，オクトレオチド及び SOM は，ヒトで徐脈を生じることが報告されているが（Herrington et al. 1998，van der Hoek et al. 2005，[2.5-5.4.4.2 項]），SOM のカニクイザルを用いた試験では，徐脈は認められなかった。

マウスを用いた安全性薬理試験において，一過性の活動性の低下が認められ，同様な変化はカニクイザルを用いた静脈内投与毒性試験でもみられた。活動性の低下が生じた原因は，血管拡張又はグルコース濃度の一過性の変化による二次的変化と考えられた [Table 2.6.3.1-RD-2003-01656] が，薬理試験でみられたラットでの血中グルコース濃度の増加は，SOM の短期間の投与時のみにみられるものであり，さらにカニクイザルでは血中グルコース濃度の変化はみられていない。ラットに反復長期投与した場合でも，血中グルコース濃度の増加が継続することはなかった。ラットで SOM のインスリン分泌抑制作用がグルカゴン分泌抑制作用よりも強力であることが，SOM で認められた一過性の血糖上昇作用の機序であると考えられた。なお，カニクイザルを用いた毒性試験では高血糖に起因する毒性所見は認められなかった。

SOM の非臨床安全性評価を目的としてマウス，ラット，ウサギ及びサルを用いた皮下投与による一連の毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，及びその他の毒性試験）を実施した。さらに，申請製剤であるパシレオチド徐放性製剤（SOM LAR）の毒性プロファイルを把握するため，筋肉内投与による局所刺激性及び薬物動態学的プロファイルをラット，サル及びウサギで評価し，全身への影響をラット及びサルで評価した（月 1 回筋肉内投与により評価）。

SOM の投与により発現した変化の多くは，動物種間で一致しており，SOM の薬理作用に関連する変化と考えられた。主要な変化はラットの下垂体，造血器官及び生殖器，並びにカニクイザルの下垂体，甲状腺，大腸における変化であった。いずれの変化も SSA としての薬理作用に関連する予期されるものであり，投与局所の変化を除いては投与経路または塩の違いにかかわらず共通に認められるものであった。ラット及びカニクイザルを用いた一般毒性試験の無毒性量における曝露量（AUC0-t）とヒトに SOM LAR を 60 mg 投与したときの推定曝露量（AUC0-t,ss）を比較した場合，1.3～16.6 倍の安全域が得られた。

SOM は遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。生殖発生毒性試験では，催奇形性は示さなかったが，雌の受胎能の低下がみられ，母動物に毒性が発現する用量ではラット及びウサギでの早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加，胎児体重の減少，流産，並びに骨格変異を有する胎児数の増加がみられた。出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では，体重減少及びそれに伴う耳介開展の遅延を特徴とする発育遅延が認められ，出生児では，乳児期を通して体重増加量の減少がみられた。SOM では，胚・胎児毒性が示唆されたことから，ヒトでは妊娠中の使用を避けることが推奨される。

皮下投与及び筋肉内投与では投与部位の軽度から中等度の刺激性はみられるものの，局所忍容性は良好であった。また，ウサギにおいて，皮膚刺激性及び眼刺激性はみられず，3T3 NRU 試験において，光毒性を示さなかった。

7 結論

非臨床薬理試験の結果は，SSA である SOM の先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療における有効性を支持するとともに，現在市販されている SSA 製剤よりも有効な治療法となる可能性を示唆している。

SOM 及び SOM LAR を用いた毒性試験で発現した変化の多くは，いずれも SSA としての特性に起因するものであり，この種の薬理作用を有する化合物の作用として予期し得るものであった。また，SOM は遺伝毒性及び催奇形性を示さないことが明らかにされた。以上のことから，SOM 及び SOM LAR の非臨床安全性成績は，添付文書（案）に従った用法・用量で先端巨大症及び下垂体性巨人症の治療を目的とした成人患者への使用を支持するものと判断した。

8 参考文献

Barnett P (2003) Somatostatin and somatostatin receptor physiology. Endocrine; 20: 255-64. (available upon request)

[Batista DL, Zhang X, Gejman R, et al. (2006)] The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab; 91(11):4482-8.

[Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. (2002)] SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with a broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. Eur J Endocrinol; 146:707-16.

[Cervia D, Fehlmann D, Hoyer D (2003b)] Native somatostatin sst_2 and sst_5 receptors functionally coupled to $G_{i/o}$ protein, but not to the serum response element in AtT-20 mouse tumour corticotrophs. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol; 367:578-87.

Erem C, Nuhoglu I, Kocak M, et al. (2008) Blood coagulation and fibrinolysis in patients with acromegaly: increased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and an inverse correlation between growth hormone and TFPI. Endocrine; 33:270-6. (available upon request)

Etgen AM, Gonzalez-Flores O, Todd BJ (2006) The role of insulin-like growth factor-1 and growth factor-associated signal transduction pathways in estradiol and progesterone facilitation of female reproductive behaviors. Front Neurodendocrinol; 27: 363-75. (available upon request)

Fan Y, Menon RK, Cohen P, et al. (2009) Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism. J Biol Chem; 284: 19937-44. (available upon request)

Godlewski A (1990) Calcitonin and somatostatin immunoreactive cells are present in human bone marrow and bone marrow cells are responsive to calcitonin and somatostatin. Exp Clin Endocrinol; 96(2):219-33. (available upon request)

Gyr KE and Meier R (1993) Pharmacodynamic effects of Sandostatin® in the gastrointestinal tract. Digestion; 54 Suppl 1: 14-9. (available upon request)

Herrington AM, George KW, Moulds CC (1998) Octreotide-induced bradycardia. Pharmacotherapy; 18:413-16. (available upon request)

[Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, et al. (2005)] The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. Eur J Endocrinol; 152:645-54.

Holzer P (1998) Neurogenic vasodilation and plasma leakage in the skin. Gen Pharmac; 30:5-11. (available upon request)

Lam FF and Ng ES (2003) Characterisation of somatostatin actions on knee joint blood vessels of the rat. Eur J Pharmacol; 474:295-301 (available upon request)

Lee HS, Kim KH, Kim CD, et al. (1999) Exogenous cysteamine increases basal pancreatic exocrine secretion in the rat. J Korean Med Sci; 14:52-6. (available upon request)

[Lupp A, Hunder A, Petrich A, et al. (2011)] Reassessment of sst_5 Somatostatin Receptor Expression in Normal and Neoplastic Human Tissues Using the Novel Rabbit Monoclonal Antibody UMB-4. Neuroendocrinology; 94:255-64.

Maouyo D and Morisset J (1997) Modulation of pancreatic secretion of individual digestive enzymes in octreotide (SMS 201-995)-infused rats. Pancreas; 14(1):47-57. (available upon request)

Matsushita K, Okabayashi Y, Hasegawa H, et al. (1993) *In vitro* inhibitory effect of somatostatin on secretin action in exocrine pancreas of rats. Gastroenterology; 104: 1146-52. (available upon request)

Mirza AM, Ezzat S, Axelrad AA (1997) Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation *in vitro*. Blood; 89(6):1862-69. (available upon request)

[Patel YC (1999)] Somatostatin and Its Receptor Family. Front Neuroendocrinol; 20:157-98.

Scalera G and Tarozzi G (1998) Somatostatin administration modifies food intake, body weight, and gut motility in rat. Peptides; 19(6):991-7. (available upon request)

[Schmid HA (2008)] Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. Mol Cell Endocrinol; 286:69-74.

[Schmid HA and Brueggen J (2012)] Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis in rats. J Endocrinol; 212, 49–60.

[Schmid HA and Schoeffter P (2004)] Functional Activity of the Multiligand Analog SOM230 at Human Recombinant Somatostatin Receptor Subtypes Supports Its Usefulness in Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology; 80: 47-50.

[Schmid HA and Silva AP (2005)] Short- and long-term effects of octreotide and SOM230 on GH, IGF-I, ACTH, corticosterone and ghrelin in rats. J Endocrinol Invest; 28(11 Suppl International):28-35.

Shimon I and Shpilberg O (1995) The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. Leukemia Research; 19(4):233-40. (available upon request)

[Shimon I, Yan X, Taylor JE, et al. (1997)] Somatostatin Receptor (SSTR) Subtype-selective Analogues Differentially Suppress In Vitro Growth Hormone and Prolactin in Human Pituitary Adenomas. Novel Potential Therapy for Functional Pituitary Tumors. J Clin Invest; 100 (9), 2386–92.

Siehler S, Nunn C, Hannon J, et al. (2008) Pharmacological profile of somatostatin and corticostatin receptors. Molecular and Cellular Endocrinology: 286:26-34. (available upon request)

[Silva AP, Schoeffter P, Weckbecker G, et al. (2005)] Regulation of CRH-induced secretion of ACTH and corticosterone by SOM230 in rats. Eur J Endocrinol; 153; R7-10.

Sprecher U, Mohr P, Martin RE, et al. (2010) Novel, non-peptidic somatostatin receptor subtype 5 antagonists improve glucose tolerance in rodents. Regul Pept; 159:19-27. (available upon request)

Szentivanyi MJr, Nadasy GL, Dezsi L, et al. (1996) Nitric oxide-dependent opposite effects of somatostatin on arterial and venous caliber in situ. Am J Physiol; 271: H2238-45. (available upon request)

Takano K, Ajima M, Teramoto A, et al. (1995) Mechanisms of action of somatostatin on human TSH-secreting adenoma cells. Am J Physiol; 268: E558-64. (available upon request)

van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. (2005) Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. Am J Physiol Endocrinol Metab; 289:E278-87. (available upon request)

van Hagen PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, et al. (1994) Somatostatin and the immune and haematopoietic system; a review. Eur J Clin Invest; 24:91-9. (available upon request)

Wallengren J (1997) Vasoactive peptides in the skin. J Investig Dermatol Symp Proc; 2(1):49-55. (available upon request)

Wang J, Zhou J, Cheng CM, et al. (2004). Evidence supporting dual, IGF-1-independent and IGF-1-dependent roles for GH in promoting longitudinal bone growth. J Endocrinol; 180:247-55. (available upon request)

[Weckbecker G, Briner U, Lewis I, et al. (2002)] SOM230: A New Somatostatin Peptidomimetic with Potent Inhibitory Effects on the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I Axis in Rats, Primates, and Dogs. Endocrinology; 143: 4123-30

[Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al. (2003)] OPPORTUNITIES IN SOMATOSTATIN RESEARCH: BIOLOGICAL, CHEMICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS. Nature Reviews; Drug Discovery: 2: 999-1017

Wehrenberg WB and Giustina A (1992) Basic counterpoint: mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion. Endocrine reviews; 13(2):299-308.(available upon request)

Weinstock JV and Elliott D (2000) The somatostatin immunoregulatory circuit present at sites of chronic inflammation. Eur J Endocrinol; 143:S15-9. (available upon request)

Zeyda T, Diehl N, Paylor R, et al. (2001) Impairment in motor learning of somatostatin null mutant mice. Brain Res; 906(1-2):107-14. (available upon request)