ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.4　非臨床試験の概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験［2.6.2.2 項］ 5
2.4.2.1.1　ヒト膵癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用（試験番号：P150346） 5
2.4.2.1.2　ヒト大腸癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用（試験番号：P150347） 5
2.4.2.1.3　ヒト肺癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用 [9] 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 6
2.4.2.3　安全性薬理試験 6
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 6
2.4.3　薬物動態試験 6
2.4.4　毒性試験 7
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.6　参考文献 7

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
GH	Growth hormone	成長ホルモン
IGF-I	Insulin like growth factor-I	インスリン様成長因子‐Ⅰ、ソマトメジン C とも呼ばれる
sstr1	somatostatin receptor 1	ソマトスタチン受容体サブタイプ 1
sstr2	somatostatin receptor 2	ソマトスタチン受容体サブタイプ 2
sstr3	somatostatin receptor 3	ソマトスタチン受容体サブタイプ 3
sstr4	somatostatin receptor 4	ソマトスタチン受容体サブタイプ 4
sstr5	somatostatin receptor 5	ソマトスタチン受容体サブタイプ 5

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

本剤はランレオチド、注射用水及び酢酸のみから構成される過飽和ゲル状溶液であり、ランレオチドの生体内での持続性を高めた徐放性製剤である。ランレオチドは、19[redacted]年にフランスのビューフォー・イプセン・グループ（Beaufour-Ipsen Group）により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性ソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性をより高めた新規の合成環状オクタペプチドである。

ソマトスタチンは、神経細胞及び内分泌細胞などから分泌される 14 個のアミノ酸から成る環状型ホルモンである。ソマトスタチンは中枢神経系及び末梢組織に広く分布し、中枢神経系における神経伝達物質としての作用、あるいは GH など種々のホルモンの分泌抑制及び消化管運動抑制など、その生理作用は多岐にわたっている[1)]。

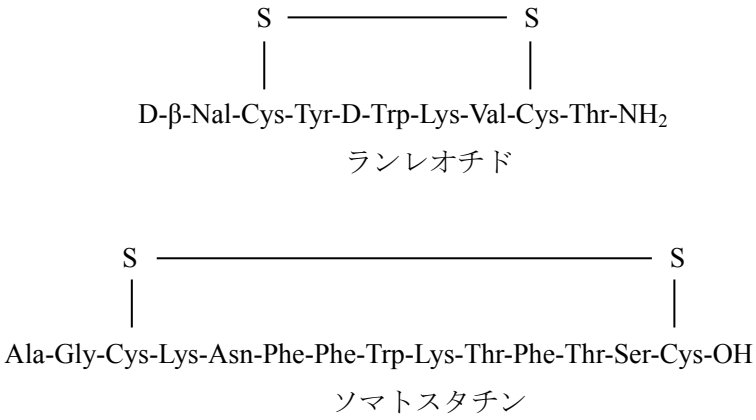


図 2.4.1-1　ランレオチド及びソマトスタチンの化学構造

本剤は、「先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）における GH、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善」を効能・効果として初回申請を行い、2012 年 6 月に承認を取得した。ランレオチドの薬理、薬物動態及び毒性の非臨床的特性は初回申請時に検討されている。初回申請時に実施した効力を裏付ける試験の結果から、ランレオチドは sstr1、sstr3 及び sstr4 に比べ sstr2 及び sstr5 に対して結合親和性が高く、sstr2 及び sstr5 に選択性があることが示された。また、ラットにランレオチドを皮下投与することにより、血清中 GH 濃度が低下することが確認されている。

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）とは、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、膵臓、下垂体、消化管（胃、十二指腸、小腸、虫垂、大腸）、肺、子宮頸部など全身のさまざまな臓器に発生する。近年、ソマトスタチンアナログは、GH 分泌抑制などの作用以外に、NET に対して抗腫瘍効果を示すことが報告されている[2)]。臨床研究では、膵・消化管 NET 患者に対し

て本剤投与により無増悪生存期間が有意に延長し、その有効性が証明されている（CLARINET 試験）[3)]。

ソマトスタチンアナログの抗腫瘍効果には、直接及び間接作用が存在することが知られている[4)]。直接作用としては、ソマトスタチンアナログが腫瘍細胞のソマトスタチン受容体に結合することにより、細胞増殖が抑制される、若しくはアポトーシスが誘導されることが報告されている[5)]。また、間接作用としては、ソマトスタチンアナログによる GH、IGF-I などの循環成長因子の分泌抑制を介して細胞増殖が抑制されることが報告されている[6)]。NET の細胞表面には複数のソマトスタチン受容体サブタイプが発現していることが多く[7)]、特に sstr2 の発現頻度が高い[8)]。

ランレオチドは、ソマトスタチン受容体サブタイプのうち、sstr2 及び sstr5 に高い親和性を示す。ランレオチドが受容体に結合することで、直接的には腫瘍の増殖能を低下させ、間接的には GH などの循環成長因子の分泌を抑制することによって NET に対する抗腫瘍効果を発揮すると考えられた。

今回の NET 全般を適応とする効能追加申請にあたり、効力を裏付ける試験として、ヒト膵癌細胞株 MIA PaCa-2、ヒト大腸癌細胞株 COLO320DM 及びヒト小細胞肺癌細胞株 SCLC NCI-H69 を移植した担癌モデルマウスを用いてランレオチド酢酸塩の抗腫瘍効果を検討した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験［2.6.2.2 項］

2.4.2.1.1　ヒト膵癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用（試験番号：P150346）

ヒト膵癌細胞株 MIA PaCa-2 を雌性ヌードマウスの右背部皮下に移植して担癌モデルマウスを作製し、皮下に留置した浸透圧ポンプを用いて、生理食塩液、ランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg/day を 29 日間皮下持続投与した（各群 10 例）。腫瘍の長径及び短径を週 2 回測定し、腫瘍体積を算出した。

投与最終日の腫瘍体積（平均値±標準誤差）は、生理食塩液投与群（対照群）、ランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg 群でそれぞれ 475±39、428±36 及び 381±53 mm^3 であり、対照群と比較してランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg 群ではいずれも低値を示した。

以上より、ヒト膵癌細胞株 MIA PaCa-2 を移植した担癌モデルマウスにおいて、ランレオチド酢酸塩は抗腫瘍作用を示した。

2.4.2.1.2　ヒト大腸癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用（試験番号：P150347）

ヒト大腸癌細胞株 COLO320DM を雌性ヌードマウスの右背部皮下に移植して担癌モデルマウスを作製し、皮下に留置した浸透圧ポンプを用いて、生理食塩液、ランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg/day を 29 日間皮下持続投与した（各群 10 例）。腫瘍の長径及び短径を週 2 回測定し、腫瘍体積を算出した。

投与最終日の腫瘍体積（平均値±標準誤差）は、生理食塩液投与群（対照群）、ランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg 群でそれぞれ 5206±672、5036±589 及び 4399±688 mm^3 であり、対照群と比較してランレオチド酢酸塩 50 及び 150 μg/kg 群ではいずれも低値を示した。

以上より、ヒト大腸癌細胞株 COLO320DM を移植した担癌モデルマウスにおいて、ランレオチド酢酸塩は抗腫瘍作用を示した。

2.4.2.1.3　ヒト肺癌細胞株移植モデルマウスにおける抗腫瘍作用 [9)]

ヒト小細胞肺癌細胞株 SCLC NCI-H69 由来の異種移植片を雌性ヌードマウスの皮下に移植して担癌モデルマウスを作製し、生理食塩液、ランレオチド酢酸塩 1000 μg/day を 40 日間皮下投与した。生理食塩液投与群（対照群）は 10 例、ランレオチド酢酸塩群は 5 例とした。投与最終日の腫瘍径（平均値±標準誤差）は、対照群、ランレオチド酢酸塩 1000 μg/day 群でそれぞれ 5.75±1.4、1.60±0.8 mm であり、対照群と比較してランレオチド酢酸塩群で有意に低下した。

以上より、ヒト小細胞肺癌細胞株 SCLC NCI-H69 を移植した担癌モデルマウスにおいて、ランレオチド酢酸塩は抗腫瘍作用を示した。

以上より、ランレオチド酢酸塩は、膵、消化管及び肺癌細胞株を移植した担癌モデルマウスにおいて、腫瘍増殖の抑制効果を示し、臨床においても抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

NET の悪性化に寄与する重要な因子は明らかになっていないことから、NET の悪性化機序と本剤の作用機序との関連から有効性について考察することは困難である。本剤の主な作用機序は、ソマトスタチン受容体、主に sstr2 を介した、直接的な細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導、GH、IGF-I などの循環成長因子の分泌抑制に基づく間接的な細胞増殖抑制である。従って、消化管、膵臓、肺、その他の NET では多くの場合、ソマトスタチン受容体 sstr2 の活性化が報告 [7)、8)] されていることから、NET 全般に対して本剤の有効性は期待できると考えられた。

2.4.2.2　副次的薬理試験

本申請において新たな試験は実施していない。

2.4.2.3　安全性薬理試験

本申請において新たな試験は実施していない。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

本申請において新たな試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

本申請において新たな試験は実施していない。

2.4.5　総括及び結論

本剤の主成分であるランレオチド酢酸塩は、膵、消化管及び肺癌細胞株を移植した担癌モデルマウスにおいて腫瘍増殖の抑制効果を示した。本剤の主な作用機序は、ソマトスタチン受容体、主に sstr2 を介した、直接的な細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導、GH、IGF-I などの循環成長因子の分泌抑制に基づく間接的な細胞増殖抑制である。消化管、膵臓、肺、その他の NET では多くの場合、ソマトスタチン受容体 sstr2 の活性化が報告[7)、8)]されていることから、NET 全般に対して本剤の有効性は期待できると考えられた。

なお、今回の効能追加申請にあたり、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験は新たに実施しなかった。

2.4.6　参考文献

1）Tannenbaum GS, Epelbaum J. 9.Somatostatin. In: Kostyo JL, Goodman HM, editors. Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System. New York: Oxford University Press; 1999. p. 221-65.　[4.3-1]

2）Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan 15;31(2):169-88.　[4.3-2]

3）Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33.　[4.3-3]

4）Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. Future Oncol. 2011 Jul;7(7):895-913.　[4.3-4]

5）Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci. 2008 Jan 1;13:822-40.　[4.3-5]

6）Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol. 2010 Jun 28;16(24):2963-70.　[4.3-6]

7）Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):966-73.　[4.3-7]

8）笹野　公伸, 小野　克彦. NET におけるソマトスタチン受容体とソマトスタチン製剤. 医学のあゆみ. 2008 Mar 8;224(10):775-779.　[4.3-8]

9）Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP, Coy DH, LePage DJ. Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (somatuline). Cancer Res. 1990 Jul 15;50(14):4360-5.　[4.3-9]