ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

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　正常ラットにおけるランレオチド酢酸塩の TRH 誘発 TSH 分泌に対する抑制作用（試験番号：LA-18001） 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 5
2.4.2.3　安全性薬理試験 5
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考文献 6

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
TSH	Thyroid-stimulating hormone (Thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン
TRH	Thyrotropin-releasing hormone	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
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 及び TSH 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)]。

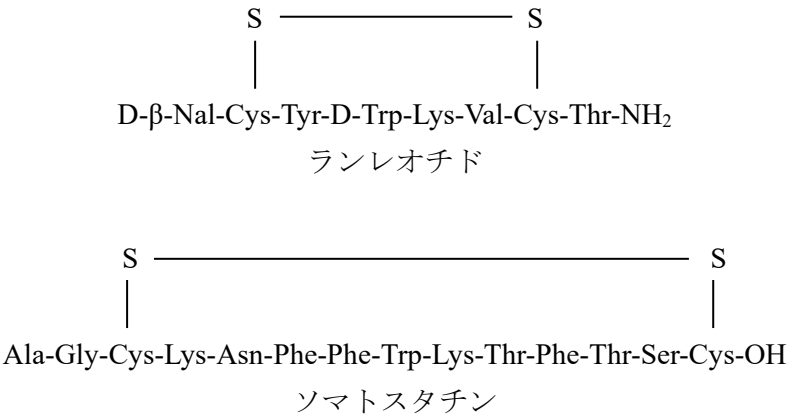


図 2.4-1　ランレオチド及びソマトスタチンの化学構造

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。また、2017 年 7 月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果で一部変更承認を取得した。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及び一部変更承認申請時に検討されている。

TSH 産生下垂体腫瘍は下垂体腫瘍の一種であり、主要症候として甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加及び体重減少）、びまん性甲状腺腫大を認める。TSH 産生下垂体腫瘍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、sstr1、sstr2 及び sstr5 の発現が報告されている [2)、3)]。

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 に高い結合親和性を示し、ラット下垂体前葉に対してソマトスタチンと同程度の強い結合親和性を示す。また、ラン

レオチドは、神経内分泌腫瘍に対してホルモン分泌抑制、細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導により抗腫瘍効果を示すことが知られている[2)、4)]。

以上より、TSH 産生下垂体腫瘍において、ランレオチドは、ソマトスタチン受容体への結合を介して TSH 分泌を抑制し、かつ抗腫瘍効果を示すことにより、甲状腺中毒症状の改善及び腫瘍縮小効果が期待できる。

今回の TSH 産生下垂体腫瘍を適応とする効能追加申請にあたり、TSH 放出ホルモンである TRH を正常ラットに投与することで血漿中 TSH 濃度を一過的に上昇させ、ランレオチド酢酸塩の血漿中 TSH 分泌抑制作用を検討した。

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　正常ラットにおけるランレオチド酢酸塩の TRH 誘発 TSH 分泌に対する抑制作用（試験番号：LA-18001）

ラットに生理食塩液、1.5、15 及び 150 μg/kg のランレオチド酢酸塩を、直後に別の部位に 3 μg/kg の TRH をそれぞれ単回皮下投与した。投与前並びに投与 10、30、60 及び 120 分後のタイミングで採血し、血漿中 TSH 濃度を ELISA 法で測定した。その結果、1.5、15 及び 150 μg/kg のランレオチド酢酸塩は投与 10 分後における血漿中 TSH 濃度を用量依存的に抑制し、その作用は 15 μg/kg 以上の用量で統計学的に有意であった。

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は、TSH 産生下垂体腫瘍においてソマトスタチン受容体への結合を介して TSH 分泌を抑制し、かつ抗腫瘍効果を示すことにより、甲状腺中毒症状の改善及び腫瘍縮小効果を示すと考えられる。

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）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014; 52(3): R223-40.　[4.3-2]

3）Eigler T, Ben-Shlomo A. Somatostatin system: molecular mechanisms regulating anterior pituitary hormones. J Mol Endocrinol. 2014; 53(1): R1-19.　[4.3-3]

4）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 123-33.　[4.3-4]