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

2.6　非臨床概要

2.6.1　緒言

帝人ファーマ株式会社

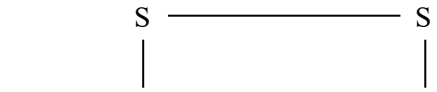
目次

2.6.1　緒言 3

2.6.1　緒言

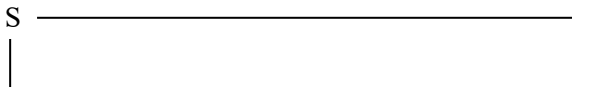
本剤はランレオチド、注射用水及び酢酸のみから構成される過飽和ゲル状溶液であり、ランレオチドの生体内での持続性を高めた徐放性製剤である。ランレオチドは、19[redacted]年にフランスのビューフォー・イプセン・グループ（Beaufour-Ipsen Group）により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性ソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性をより高めた合成環状オクタペプチドである。

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)]。



D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2

ランレオチド



Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

ソマトスタチン

図 2.6.1-1　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。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 産生下垂体腫瘍は機能性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。

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。今回の効能追加申請で追加した箇所を下線で示した。

表 2.6.1-1　ATG 剤の効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 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） 甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 膵・消化管神経内分泌腫瘍
用法・用量	先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。 膵・消化管神経内分泌腫瘍 通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週毎に、深部皮下に注射する。

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]

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

2.6　非臨床概要

2.6.2　薬理試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1　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 5
2.6.2.3　副次的薬理試験 6
2.6.2.4　安全性薬理試験 7
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6　考察及び結論 7
2.6.2.7　図表 7
2.6.2.8　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
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 subtype 1	ソマトスタチン受容体サブタイプ 1
sstr2	somatostatin receptor subtype 2	ソマトスタチン受容体サブタイプ 2
sstr3	somatostatin receptor subtype 3	ソマトスタチン受容体サブタイプ 3
sstr4	somatostatin receptor subtype 4	ソマトスタチン受容体サブタイプ 4
sstr5	somatostatin receptor subtype 5	ソマトスタチン受容体サブタイプ 5

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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)]。

TSH産生下垂体腫瘍は機能性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)]。

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学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。

効力を裏付ける試験

以下に初回及び一部変更承認申請時に実施した主な試験成績を示す。

- ヒトソマトスタチン受容体に対する結合親和性（in vitro試験）

ランレオチド酢酸塩のsstr1、sstr2、sstr3、sstr4及びsstr5に対するKi値は、それぞれ524、0.106、31.3、1780及び8.05 nmol/Lであり、sstr2及びsstr5に対して結合親和性が高いことが示された。

- GH分泌抑制作用（in vivo試験）

正常ラットに生理食塩液、ランレオチド酢酸塩 1、3及び10 μg/kgを皮下投与し、投与15分後の血清中GH濃度を測定した結果、ランレオチド酢酸塩は血清中GH濃度を低下させ、その作用は3及び10 μg/kgで対照群に対して統計学的に有意であった。

- 腫瘍増殖抑制作用（in vivo試験）

ヒト膵癌由来MIA PaCa-2細胞株及び結腸・直腸癌由来 COLO320DM細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、ランレオチド酢酸塩は腫瘍増殖抑制作用を示した。

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。

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。

TSH 産生下垂体腫瘍は下垂体腫瘍の一種であり、ソマトスタチンアナログは、神経内分泌腫瘍と同様に下垂体腫瘍においても、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示唆される[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を示すと考えられる。

なお、ランレオチドによるホルモン分泌抑制及び抗腫瘍効果の作用メカニズムは、一部変更承認申請時に検討されている。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　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

［概要表 2.6.3.2；報告書 4.2.1.1-1（LA-18001）］

TSH 放出ホルモンである TRH を正常ラットへ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 TSH 分泌抑制作用を評価した。

ラットに生理食塩液（Vehicle）、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。

血漿中 TSH 濃度は、3 μg/kg の TRH 投与により投与 10 分後にピークに達した後、投与 120 分後までに正常レベルまで戻った（図 2.6.2-1）。TRH 投与 10 分後における血漿中 TSH 濃度は、TRH 投与なし（Control）と比較して統計学的に有意に上昇した（図 2.6.2-2、$p<0.01$）。また、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（図 2.6.2-2、15 及び 150 μg/kg ともに $p<0.01$）。

以上より、ランレオチド酢酸塩は TRH 刺激下において TSH 分泌抑制作用を示した。

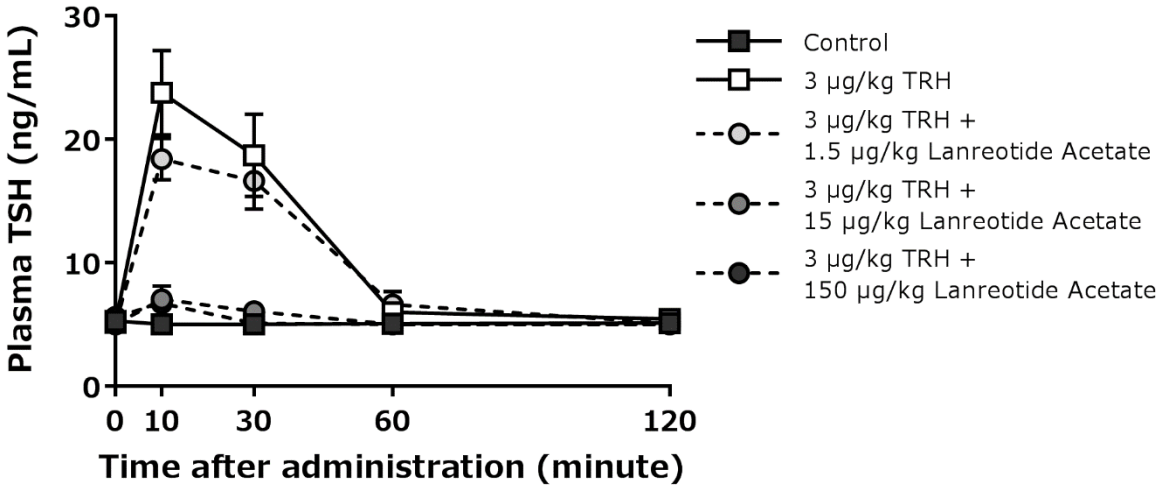


図 2.6.2-1　血漿中 TSH 濃度の経時的推移

平均値±標準誤差、各群 6 例
Lanreotide Acetate：ランレオチド酢酸塩

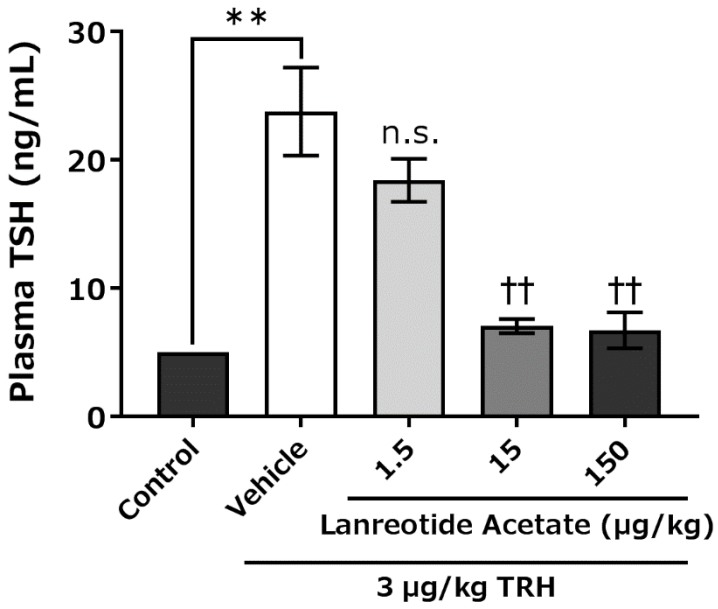


図 2.6.2-2　被験物質投与 10 分後における血漿中 TSH 濃度

平均値±標準誤差、各群 6 例
Lanreotide Acetate：ランレオチド酢酸塩
**p<0.01 vs. Control 群、Aspin-Welch の t 検定
††p<0.01 vs. Vehicle 群、Shirley-Williams 検定（片側）
n.s.：not significant

2.6.2.3　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。

2.6.2.4　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。

2.6.2.5　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。

2.6.2.6　考察及び結論

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。

2.6.2.7　図表

図表は本文中に示した。

2.6.2.8　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]

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

2.6　非臨床概要

2.6.3　薬理試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.3　薬理試験概要表 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3　副次的薬理試験 3
2.6.3.4　安全性薬理試験 3
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 3

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	報告書番号
効力を裏付ける試験					
TSH 分泌に対する抑制作用	TSH 放出ホルモンである TRH を投与した正常ラット	単回皮下投与	帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所	LA-18001	［4.2.1.1-1］

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験内容	動物種・系統／試料	試験方法	投与量／濃度	動物数／群	特筆すべき所見	試験番号	報告書番号
TRH 誘発 TSH 分泌に対する抑制作用	TSH 放出ホルモンである TRH を単回皮下投与した正常雄性ラット（Crl:CD (SD)）	単回皮下投与	1.5、15 及び 150 μg/kg	6	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。	LA-18001	［4.2.1.1-1］

2.6.3.3　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。

2.6.3.4　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。

2.6.3.5　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。