2.2 緒言

1 緒 言

パシレオチド（SOM）は新規シクロヘキサペプチドであり，天然のソマトスタチン及び既存ソマトスタチンアナログ（SSA）と同様に，ソマトスタチン受容体（sstr）を活性化することにより，ホルモン分泌を抑制する SSA である。sstr は，正常組織においても広く発現が認められるが，特にホルモンを過剰分泌する固形腫瘍で発現が亢進している。sstr には 5 種のサブタイプ（sstr1～5）の存在が明らかになっており，既存 SSA であるオクトレオチド及びランレオチドは，sstr2 への親和性が高いが，残りのサブタイプへの親和性は中等度以下，あるいは全く示さない。一方，SOM は 4 種のサブタイプ（sstr1，2，3 及び 5）へ高い親和性が示されている。成長ホルモン（GH）産生下垂体腺腫を有する患者は，SSA に対する感受性に差異が認められるが，既存 SSA では十分な効果が期待できない低 sstr2 発現を示す一部の患者でも，SOM では sstr5 を介した作用による優れた GH 分泌の低下効果が得られることが期待された。

SOM は，皮下注用製剤（SOM SC）及び長時間作用型の徐放性筋注用製剤（SOM LAR）の 2 種の剤形が開発され，先端巨大症に対しては，臨床開発の初期では SC 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 LAR のみを開発することとした。

先端巨大症及び下垂体性巨人症の原因の 95%以上は GH 産生下垂体腺腫である。GH は，インスリン様成長因子（IGF）-1 産生分泌を促進することにより，骨や筋肉の成長及び糖や脂質の代謝コントロールに関与するホルモンであり，先端巨大症及び下垂体性巨人症は，いずれも下垂体前葉から慢性的に GH が過剰に分泌される疾患である。両疾患は，骨端軟骨線の閉鎖後に発症した場合に先端巨大症，閉鎖前に発症した場合に下垂体性巨人症と区別され，特徴的臨床症状が先端巨大症状と高身長で異なるが，基本的に同質の疾患であり，診断基準は共通して，臨床症状と血中 GH の高値，IGF-1 の高値，及び画像診断による下垂体腺種の所見に基づく。GH 過剰分泌が長期にわたると心疾患や脳血管障害を招きやすく，適切な治療をしない場合，一般集団に比べ死亡率が約 2～3 倍高く，平均余命は約 10 年短いとされている。

先端巨大症の治療アルゴリズムは，国内外で大きな違いはなく，第一選択は外科手術による腺腫摘出であるが，腫瘍径が 1.0 cm を超える場合の完全摘出の成功率は 50%未満である。外科手術が適応とならない又は手術後も GH と IGF-1 のコントロール不良な場合に薬物療法が適応となり，必要に応じて放射線療法が行われる。薬物治療選択肢は，SSA，GH 受容体拮抗薬，ドパミン作動薬があり，第一選択薬は国内外ともに，GH 及び IGF-1 の低下に加え，腫瘍縮小効果も期待される SSA が標準的である。下垂体性巨人症の治療アルゴリズムは先端巨大症と同様であり，国内での薬物治療選択肢も同じである。既存 SSA で奏効が得られる患者の割合は 18%～27%と報告されており，薬物治療の有効性は十分とは言い難い。

SOM LAR は，薬物治療歴のない先端巨大症患者に対し，既存 SSA に比べ有意に高い奏効率を示すこと，並びに既存 SSA でコントロール不良な先端巨大症患者に対しても，既存 SSA の継続

投与に比べ有意に高い奏効率を示すことが，2 つの検証的試験により確認されている。また，国内第 II 相試験において下垂体性巨人症患者に対しても先端巨大症患者と同様，GH 及び IGF-1 の低下を示した。既存 SSA と比べて新たなリスクは特定されなかった。既存 SSA と比べて高血糖のリスクが高いことが示されたが，患者の空腹時血糖及び HbA1c のモニタリングによりリスクは最小化でき，また，対症療法などにより高血糖は管理可能であると考えられた。したがって，SOM LAR は現在の第一選択薬である既存 SSA と比較して高い有効性と管理可能な安全性プロファイルを示すことから，より多くの先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者に恩恵を与えることが期待され，以下を申請効能・効果とした製造販売承認申請を行うこととした。

- 効能又は効果（案）

  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又は施行が困難な場合）