2.2 緒言

1 緒言

クッシング症候群（CS）とは，慢性的なコルチゾール過剰状態（高コルチゾール血症）によって多様な身体的症状を呈する病態の総称である。さまざまな身体的，精神的変化によって患者のQoL を低下させるのみならず，慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ，死に至る危険性もある。

CS では，ACTH による刺激若しくは副腎皮質の機能亢進により副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌され，高コルチゾール血症をきたす。コルチゾールの生理作用に基づき CS の臨床症状が惹起される他，高コルチゾール血症が患者の予後に重大な影響を及ぼすことから，コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。第一治療選択肢は国内外ともに原因となる病変の外科的切除である。しかしながら外科的切除によって寛解しない患者又は再発する患者が存在する。薬物療法は，速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合，何らかの理由により外科的切除が実施できないか，切除により寛解しなかった場合に適応となり，副腎阻害薬（副腎皮質ホルモン合成阻害剤），グルココルチコイド受容体拮抗薬，並びにクッシング病（CD）のみに有効な向下垂体薬（ソマトスタチンアナログ製剤）の 3 つに分類される。国内で CS に対して既承認の薬剤は副腎皮質ホルモン合成阻害剤の 3 剤（メチラポン，ミトタン，トリロスタン）のみである。ミトタンは治療濃度に到達するのに 3～5 ヵ月を要するとの報告もあり，また副腎皮質の不可逆的破壊により副腎不全を来すことから安全性上の懸念がある。トリロスタンも効果発現は緩徐で，ステロイド合成阻害作用が弱いため，副作用が少ないとされるが，効果も弱い。また，いずれも多くの場合，1 日 3 回以上の経口投与が必要である。それに加え，メチラポンは半減期が 2 時間未満と短いことから，夜間のコルチゾール増加が懸念されている。なお，その他にソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチドが 2018 年 3 月に承認を取得しているが，CD 以外の CS の適応はなく，また投与経路は筋肉内注射である。

以上より，CS に対する治療選択肢は限られており，新たな薬物療法の選択肢として，有効性が高く，安全性プロファイルが良好で，かつ患者の利便性の高い薬剤の開発が強く望まれている。

LCI699 は，コルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11β-水酸化酵素（CYP11B1）の強力な阻害剤である。CYP11B1 はアルドステロン合成酵素（CYP11B2）と相同性が高いため，LCI699 は CYP11B2 阻害作用も有する。*In vitro* において，ヒト CYP11B1 を過剰発現させたチャイニーズハムスター肺細胞の酵素活性を阻害し，その IC50 値は 2.5 nM であった。LCI699 は CYP11B1 阻害作用により副腎でのコルチゾール生合成を抑制し，高コルチゾール血症を是正すると考えられる。その作用機序から，CS に対して治療効果を発揮することが期待できる。

CD を対象とした C2301 試験の結果から，LCI699 は迅速かつ強力なコルチゾール低下作用を示し，その効果は長期間維持された。さらに高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善が認められた。また，CD 以外の CS を対象とした C1201 試験の結果から，すべての被験者で LCI699 の迅速かつ強力なコルチゾール低下作用が示された。CS では，高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから，LCI699 によるコルチゾール濃度

の正常化及び高コルチゾール血症に伴う臨床症状，合併症，及び QoL の改善の臨床的意義は高い。また，LCI699 は 1 日 2 回の服薬であり，既存薬に比較して患者の利便性は高く，治療アドヒアランスの向上も期待できる。いずれの試験でも LCI699 投与の忍容性は概ね良好であり，比較的よくみられる有害事象の多くは主に LCI699 の作用機序及び原疾患に起因する事象であり，十分管理可能な安全性プロファイルを有する薬剤であることが示された。

以上より，CS 患者において，LCI699 のベネフィットはリスクを確実に上回ると考えられる。LCI699 を新たな治療選択肢の一つとして医療現場に提供することにより，CS の未充足な医療ニーズが満たされると考え，「クッシング症候群」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。