

## 非ステロイド性抗アンドロゲン薬



今月の症例検討会でとりあげる前立腺癌治療薬の非ステロイド性抗アンドロゲン薬についてです。

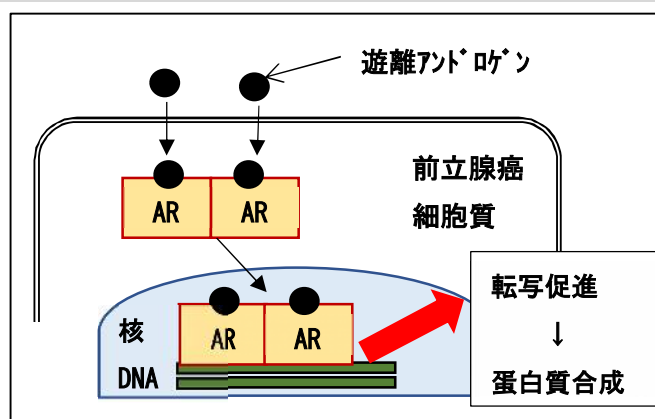
### 1) 非ステロイド性抗アンドロゲン薬のステムと製品

WHOが公開しているステムに関する一覧表から「lutamide(ルタミド)」が非ステロイド性抗アンドロゲン薬のステムになります。さらにアルフレッサ社 SAFE-DI で「先発」指定で、全文検索「lutamide」として医療用医薬品を検索すると次の5成分がヒットしてきました。現在、日本で利用されている非ステロイド性抗アンドロゲン薬の全部と考えてよさそうです。

アパルタミド(アーリーダ錠<sup>®</sup>)、エンザルタミド(イクスタンジ錠<sup>®</sup>)、ダロルタミド(ニューベクオ錠<sup>®</sup>)、ビカルタミド(カソデックス錠<sup>®</sup>)、フルタミド(オダイン錠<sup>®</sup>)

### 2) 男性ホルモンの作用機序のおさらい

男性ホルモンには精巣由来のテストステロンと副腎由来のアンドロステンジオンなど数種類があり、総称してアンドロゲンと呼ばれています。体内のアンドロゲンのうち5%は副腎由来で、大部分が精巣由来のアンドロゲンとされています。精巣から分泌されたテストステロンの約97%がアルブミンと緩く結合するか、性ホルモン結合タンパク質( $\beta$ グロブリンの1種)と強く結合します。ここでは前立腺細胞に話をし

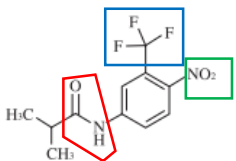
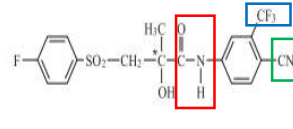
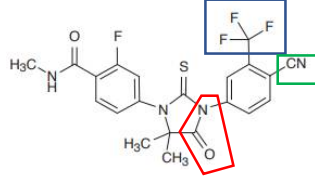
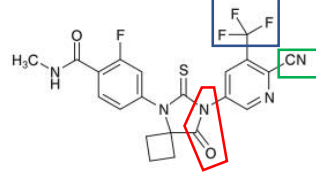
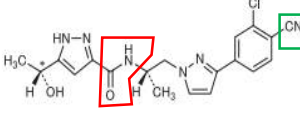


ますが、遊離したテストステロンが前立腺細胞に取り込まれると、多くのテストステロンが $5\alpha$ -レダクターゼにより最強の男性ホルモン作用をもつジヒドロテストステロンに変換されます。ジヒドロテストステロンと少量のテストステロンは前立腺細胞内にあるアンドロゲン受容体(AR)と結合し2量体の複合体となり核内へと移動します。その複合体はDNA上の特定の領域に結合して転写を開始しmRNAを合成、さらに特定の蛋白質が合成され、その蛋白質が前立腺細胞の肥大や増殖に作用します。前立腺癌の場合では癌細胞の増殖につながります。GnRH関連薬投与で精巣からのテストステロン合成が抑制されたとしても副腎アンドロゲン合成は抑制されませんので、血中への分泌量は少ないものの前立腺癌には増殖の活性化因子となります。非ステロイド性抗アンドロゲン薬はアンドロゲン受容体とアンドロゲンの結合を阻害して核内での転写活性を抑制するため、精巣由来と副腎由来の両方のアンドロゲンの作用をブロックできる薬剤と言えます。

テストステロンは生殖関連細胞以外の細胞にも働きかけ次のような生理作用を示します。体毛の成長・濃さ、頭頂部の発毛抑制、咽頭粘膜肥大(声の男性化)、皮膚の厚みを増す、蛋白質・筋肉合成増加、骨基質増加、赤血球の増加など多様です。抗アンドロゲン薬はこれらの作用を抑制するため、テストステロンの作用の多様性を知っておくと抗アンドロゲン薬の副作用機序を理解するのに役立ちそうです。

第一世代はCYPの影響を受けにくく、第二世代はCYPの影響を受けて相互作用が多いと言われていますが、その他の性質もいくつか含めてまとめたものが次表になります。

### 3) 非ステロイド性抗アンドロゲン薬の自己流の比較(簡単なまとめは次頁に記載)

一般名	フルタミド	ビカルタミド	エンザルタミド	アパルタミド	ダロルタミド
先発薬名	オダイン錠	カソデックス錠	イクスタンジ錠	アーリーダ錠	ニューベクオ錠
発売年(世代)	1994年(第一)	1999年(第一)	2018年(第二)	2019年(第二)	2020年(第?)
用法	1日3回食後	1日1回	1日1回	1日1回	1日2回食後
血中濃度半減期	13.9h(活性体;OH体)	4.9~5.2日	113~202h(4.7~8.4日)	130h(5.4日)	14.1h
警告の有無	<b>有り(劇症肝炎)</b> 月1回肝機能検査	無し	無し	無し	無し
腎障害への注意	注意項目無し	注意項目無し	注意項目無し	注意項目なし	重度でAUC増加 注意項目は無し
肝障害への注意	肝機能障害:投与中止	肝障害:慎重投与	注意項目無し。t <sub>1/2</sub> 長め	重度:注意	重度:注意
CYP酵素による代謝	特記無し	特記無し	CYP2C8	CYP2C8、3A	CYP3A4
CYP酵素の <b>誘導</b>	特記無し	特記無し	CYP3A4、2C9、2C19、2D6	CYP2C9、2C19、3A	特記無し
CYP酵素の <b>阻害</b>	特記無し	CYP3A4	特記無し	特記無し	特記無し
UDPグルクロン酸酵素	特記無し	特記無し	<b>誘導</b>	特記無し	特記無し
トランスポーター <b>誘導</b>	特記無し	特記無し	P-gp	BCRP、OATP1B1	特記無し
トランスポーター <b>阻害</b>	特記無し	特記無し	P-gp、BCRP、OCT1、OAT3	特記無し	BCRP、OATP1B1/1B3
相互作用の 注意項目数	ワルファリン増強(不明)。 1項目あり。	ワルファリン増強(蛋白結合部位での置換)。4項目あり	6項目あり	8項目あり	2項目あり
重大な副作用	重篤な肝障害、間質性肺炎、 <b>心不全・心筋梗塞</b>	劇症肝炎、白血球・血小板減少、間質性肺炎、 <b>心不全・心筋梗塞</b>	痙攣発作、血小板減少、間質性肺炎	痙攣発作、 <b>心臓障害</b> 、重度皮膚障害、間質性肺炎	<b>心臓障害</b>
構造式					

## 4) 簡単にまとめると

### ①世代と構造式

発売年が1990年代の2剤が第一世代と呼ばれ、ベンゼン環に「3つのフッ素Fが付いたメチル基」と隣りに「窒素Nを含む小さな基」の存在、そしてそのパラ位に「アミド結合(-CO-NR-)」の存在が必須のようです。構造で一番単純なものはフルタミドになります。その後20年近く経って発売された2剤が第二世代と呼ばれています。ビカルタミドと同様に「-CF<sub>3</sub>と-CN基とアミド結合」がありつつ、窒素を含む5員環の形成とさらにベンゼン環が続く構造をしています。2020年に発売されたダロルタミドは他の4剤と比べると特徴的な「**-CF<sub>3</sub>と-CN基(またはNO<sub>2</sub>基)とアミド結合の配置**」がなく異なる構造をもっていることが分かります。近年相次いで発売された3剤ですが、ダロルタミドを第二世代と位置付けて良いかは記載もなく、まだ不詳といったところでしょうか。

### ②血中濃度半減期と服用回数

フルタミドとダロルタミドを除き、半減期が5日と長い薬剤が多く、それらはいずれも1日1回投与で定常状態に達するには計算上、3週間程度かかることになります。他の2剤も半減期は14時間前後と決して短くはないのですが、それぞれ1日3回、1日2回服用としており定常状態では高めの血中濃度の維持を必要としているのがこれら抗アンドロゲン薬の特徴と言えます。

### ③腎障害時と肝障害時での利用

いずれの薬剤も腎障害時の注意は明記されていません。一方、肝臓で代謝されるための負荷によるのか、直接的な毒性があるのか、程度は様々ですが肝障害の程度によっては使用注意の喚起がされています。フルタミドでは劇症肝炎があるため、月1回の肝機能検査が必要との警告があります。

### ④肝代謝酵素CYPやトランスポーターへの影響

第一世代ではビカルタミドでCYP3A4の阻害作用がある以外には他への影響は少ない傾向があるようですが、ワルファリンに関しては血清蛋白質上での置換があり、ワルファリンの出血傾向を助長するので注意が必要です。第二世代はCYPの酵素誘導を起こしたりトランスポーターへの影響もあり相互作用の項目数も多くなっています。ワルファリンは主にCYP2C9で代謝されるため第二世代との併用ではワルファリンの効果を減弱する方向に作用するため、ワルファリン併用中に第一世代から第二世代に変更する際には(もしくはその逆も)注意が必要になります。ダロルタミドはCYP3A4で代謝を受け、トランスポーターへの影響があるものの第二世代と比べると大人しい印象があり、この点でも第二世代とは呼びにくい抗アンドロゲン薬のようです。

### ⑤重大な副作用

エンザルタミドを除く他の4剤には重大な副作用に「**心臓への影響**」が見られるのが特徴的です。テストステロンの蛋白質・筋肉合成促進作用が抑制され心筋が影響を受けている可能性もありそうです。エンザルタミドも心臓への影響が全くないわけではなくその他の副作用で「心電図QT延長」の記載はあります。一方でエンザルタミドとアパルタミドでは「**痙攣発作**」が特徴的です。この副作用は、どのような薬理作用に基づくかは手がかりがありませんでした。

### ⑥その他の副作用とテストステロンの作用抑制との関係

すべての抗アンドロゲン薬に共通しているわけではありませんが、2)で示したテストステロンの生理作用が減弱するために起こりそうな「その他の副作用」で性機能以外のものを列記してみます。

**体毛の成長・濃さ**：脱毛症。**頭頂部の発毛抑制**：多毛。**咽頭粘膜肥大(声の男性化)**：特に記載なし。**皮膚の厚みを増す**：皮膚乾燥、多汗症。**蛋白質・筋肉合成増加**：筋肉痛、四肢痛、筋力低下、筋骨格痛、転倒、体重減少。**骨基質増加**：骨折、脊椎圧迫骨折。**赤血球の増加**：貧血、ヘモグロビン減少。

(終わり)