

GnRH 受容体阻害薬



昨年から今年にかけて契約薬局向けの学習会で「前立腺がん治療薬の話題の中でデガリレクス(ゴナックス®皮下注)」と「子宮筋腫治療薬の話題の中でレルゴリクス(レルミナ®錠)」を取り上げました。

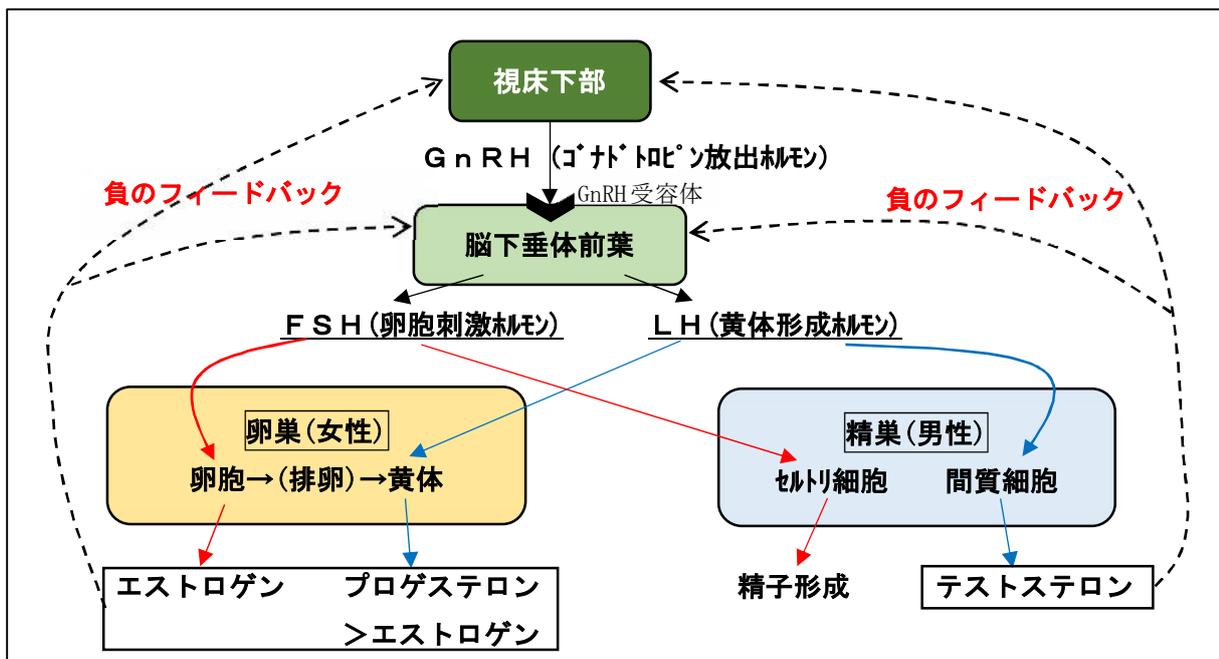
両者とも脳下垂体前葉にあるゴナドトロピン放出ホルモン受容体(GnRH 受容体)のアンタゴニスト(阻害薬)になります。同じ作用機序なのですが、一方は男性用の注射薬、もう一方は女性用の内服薬になります。その違いは何故なのかという話題はさておいて、性ホルモンに関する話題は何度か本ニュースでも取り上げてきましたが、今回は GnRH 受容体阻害薬からの性ホルモンの私なりのまとめになります。

1) ステムの違い

医薬品の一般名には作用機序による分類法があり、一般には語尾にその機序を意味する独特の語尾(ステム; stem)がつけられます。世界保健機構(WHO)の「StemBook2018」での「GnRH 阻害薬」の stem は「-relix」となっています。ゴナックス皮下注の一般名は Degarelix で、「-relix」の stem が使われています。一方レルミナ®の一般名は Relugolix で、その stem は「-relix」ではありません。そのインタビューフォームでは「-golix」が GnRH 阻害薬の stem としています。ゴナドトロピン(Gonadotropin)の名称からは後者の方がより作用を推測しやすそうですが、2022 年段階における stem 命名法については残念ながら知識がありません。要するに両者とも GnRH 受容体阻害薬という点では一致しています。

2) 視床下部-脳下垂体-卵巣/精巣系

性ホルモンに依存する疾患は女性も男性も同じ性ホルモン分泌系が関与しています。その大元になるシステムが「視床下部→脳下垂体→卵巣/精巣」のホルモン分泌の流れになります(下図)。



•GnRH は視床下部から分泌され、脳下垂体前葉にある GnRH 受容体を刺激すると性腺刺激ホルモンの FSH と LH を分泌します。

●GnRH はかつて LHRH とも呼ばれていました。また男性の LH は間質細胞刺激ホルモン(ICSH)とも呼ば

れます。同じ物質でも異なる名前が混在している分野と言えます。

- GnRHは通常は約1時間に1回放出される周期性があります。しかし下流の性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン)が増加すると視床下部や脳下垂体前葉に作用して、それぞれの放出ホルモンや刺激ホルモンの分泌を抑制します(負のフィードバック)。

● 脳下垂体前葉への作用はGnRH受容体を減少させるダウンレギュレーションとして説明されます。

- 女性には卵子を含む卵胞の成熟→排卵→黄体への変化に応じた性ホルモン分泌の変化があり、およそ28日間の月経周期という男性にはないリズムが存在します。

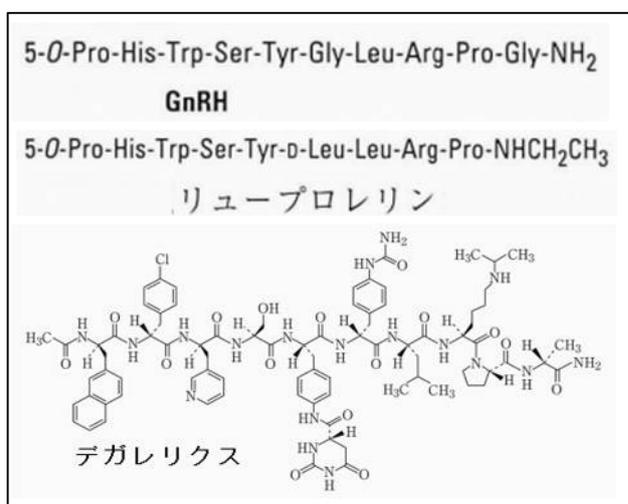
3) GnRH受容体拮抗薬の機序のおさらい

①前立腺がん治療薬：ゴナックス®皮下注(デガレリクス)

- GnRH受容体へのGnRHの結合を阻害するアンタゴニストで脳下垂体からのFSHやLHの放出を抑制してテストステロンの合成・放出を抑制します。その結果、テストステロン依存性の前立腺がんの増殖を抑え縮小も期待できます。

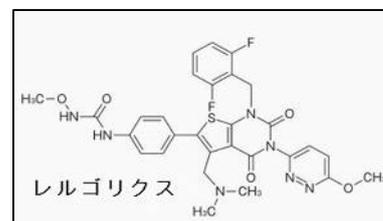
- 従来はリュープロレリン等のGnRH類似物質(アゴニスト)が利用されGnRH受容体を一端刺激しテストステロン量を一時的に増加させ、上位組織に負のフィードバックをかけて最終的にテストステロン量を減少させるいわば2度手間的な療法が使われていました。一時的にテストステロン量が増えるために起こる症状の悪化(フレアアップ現象)が問題となっていました。直接GnRH受容体を阻害するためフレアアップ現象は回避できます。

- GnRH(右図上)はアミノ酸10個からなるペプチドですが、アゴニストのリュープロレリン(右図中)は中間にあるGlyをD体のLeu、その他一部を変化させた合成ペプチド製剤でGnRH受容体を刺激します。他のアゴニスト製品も同様のペプチド製剤です。
- アンタゴニストのデガレリクス(右図下)は一見すると分かりにくいですが10個のアミノ酸やアミノ酸もどきのペプチドに芳香族環や複素環が伸びた構造体になっています。この特徴的な構造がGnRH受容体に可逆的に結合して受容体を刺激することなくGnRHの結合を抑制しているようです。
- 適応症は前立腺がんしかありませんが、薬理作用からみると子宮内膜症などにも効果がありそうです。



②子宮内膜症/子宮筋腫治療薬：レルミナ®錠(レルゴリクス)

- 作用機序はデガレリクスと同じでアンタゴニストとして働き、GnRH受容体に結合してGnRHの結合を阻害しFSHやLHの放出を抑え、女性に投与しますから、エストロゲンとプロゲステロンの分泌を阻害して、女性ホルモン依存性の子宮内膜症や子宮筋腫の治療に利用されます。こちらも従来はリュープロレリン等のGnRHアゴニストが利用されていましたが、エストロゲンの一時的増加による症状の悪化(フレアアップ現象)が問題となっていました。
- 構造は右図に示したようにペプチドではなく分子量が約624のほどよい大きさの化合物で経口投与を可能にしています。GnRHとは別構造の化学物質の内服薬という観点からは何か特別な副作用が今後出るかも知れないという視点を持つことを忘れてはいけません。



- ①のペプチド製剤は分子量が1,200~1,600程度ものが多く、ペプチド製剤ゆえに消化酵素による分解があり経口投与ができません。ただナファレリン(ナール点鼻液)やブセレリン(スプレキア点鼻液)は分子量的になんとか鼻腔粘膜吸収される製剤のようです(本ニュース414号参照)。(終わり)