

最近の男性ホルモン受容体拮抗薬

先日、日経D I 5月号に目を通していると**前立腺がん**用の内服薬の記事が載っていました。その記事ではアンドロゲン受容体拮抗薬アパルタミド(アーリーダ[®])のみの記載でしたが、今回は最近の同じ機序の内服薬を復習してみたいと思います(最近の薬ですが機序の違うPARP阻害剤には触れません)。

1) 前立腺癌の疫学

国立がんセンターの2020年報告によると癌の総数では**大腸癌が第1位**となっていますが、男女別では**男性では前立腺癌が第一位、女性では乳癌が第一位**で、男女とも第二位に大腸癌がきています。前立腺癌の人口あたりの罹患率は人口10万人に対して143人とされています。前立腺癌による死亡率は人口10万人に対して22.8人となっています。また、発症年齢は50歳を過ぎると急速に増加し、患者の平均年齢は70歳とされています。

2) 前立腺癌の薬物療法

前立腺癌の治療は①監視療法、②局所療法、③外科療法、④放射線療法、⑤薬物療法に分けられますが、ここでは⑤の薬物療法に注目します。さらに薬物療法はホルモン療法と化学療法に分けられます。

前立腺癌では男性ホルモン(アンドロゲン)によって増殖が促進されますから、薬物療法では男性ホルモンの作用を抑制させるホルモン療法が実施され、症状の程度によっては化学療法が適用されます。

治療のアルゴリズムについては日本泌尿器学会編集「前立腺癌診療ガイドライン2023年」に限局性・局所進行性、転移性去勢感受性、非転移性去勢抵抗性、転移性去勢抵抗性別に記載されているのでそれを参考にさせていただくとして、ここでは冒頭で紹介した日経D I 5月号に掲載されていた最近のアンドロゲン受容体拮抗薬に絞って話を進めていきます。**アンドロゲン**は前立腺癌細胞質内にある**アンドロゲン受容体(AR)**と結合すると**細胞核内**に入り、特定のDNA領域と結合して前立腺癌細胞を異常増殖する方向に作用します。アンドロゲン受容体拮抗薬は前立腺癌細胞内のARにアンドロゲンが結合しないようにする薬になりますから癌増殖を抑制するように作用します。

3) 最近のアンドロゲン受容体(AR)拮抗薬について

どこからを最近のにするかは難しいですが、冒頭のアパルタミドが2019年発売なので前年の2018年以降に発売されたAR拮抗薬を検索すると下記の3薬品になりました。

発売年	商品名	一般名	適応症
2018年	イクスタンジ錠	エンザルタミド	去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌
2019年	アーリーダ錠	アパルタミド	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌
2020年	ニューベクオ錠	ダロルタミド	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌 遠隔転移を有する前立腺癌

適応症では従来からあるオダイン[®]錠、カソデックス[®]錠が単に「前立腺癌」だったのに対して、これらの薬剤はより症状の重い「去勢抵抗性」と「遠隔転移」の前立腺癌の適応になっています。

4) 重大な副作用について

冒頭の日経D I 5月号ではアパルタミドの重大な副作用に関する問題になっていましたが、ここでは前述の3剤の重大な副作用関連について見ていきます。

①イクスタンジ®錠

重大な副作用(抜粋)：痙攣発作(0.2%)、間質性肺疾患(0.1%)

重要な基本的注意(抜粋)：痙攣発作を起こすことがあり自動車の運転等危険を伴う操作をする際には注意させ、てんかん等の患者も痙攣発作を起こす恐れがある。間質性肺疾患が現れることがあり息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の確認を観察する。

- ☛抗てんかん薬服用中の患者には注意が必要になります。てんかんの発症は幼児期に多く成長と共に減少し中年以降に発症数が多くなります。中年以降でいうと前立腺癌の発症と一致してくるので注意が必要です。
- ☛肝消失型薬で腎機能低下による血中濃度の上昇は認められない。

②アーリーダ®錠

重大な副作用(抜粋)：痙攣発作(0.2%)、心臓障害(狭心症 0.2%、心筋梗塞 0.2%、心房細動 0.2%、心不全 0.3%)、重度の皮膚障害(中毒性皮膚壊死融解症?%、多形紅斑 0.3%)、薬剤性過敏症症候群(?%)、間質性肺疾患(?%)

重要な基本的注意(抜粋)：痙攣発作を起こすことがあり自動車の運転等危険を伴う操作をする際には注意させ、てんかん等の患者も痙攣発作を起こすおそれがある。心臓障害が現れることがあるので適宜心機能検査を行なう。間質性肺疾患が現れることがあるので観察する(前記同様)。重度の皮膚障害・薬剤性過敏症症候群が現れることがあるので皮疹発現時には休薬し医療機関を受診させる。

- ☛日経D Iでは皮膚障害の原因は明らかではないとし、38℃以上の発熱や発疹部疼痛、急速な皮疹面積の拡大等が見られたら休薬し皮膚医への受診を奨めています(まずは処方医への連絡が先だと思います)。
- ☛心臓への影響や肺への影響もチェックが必要ですが、てんかん患者への注意もイクスタンジ錠と同様に必要と思われます。
- ☛肝消失型薬ですが重度の肝障害、腎機能低下でのデータは添付文書にはありません。

③ニューベクオ®錠

重大な副作用(抜粋)：心臓障害(1.1%)

重要な基本的注意(抜粋)：不整脈等の心臓障害が現れることがあるので適宜心機能検査をする。

- ☛心臓障害に注意する必要そうです。
- ☛主に肝臓で代謝され排泄されると記載されていますが重度腎障害ではAUCが健康成人の2.5倍になるとの記載もありました。

5) 重大な副作用から見た3剤のチェックポイントの違い

商品名	皮膚疾患・薬剤過敏	心臓障害	肺障害	てんかん・痙攣
イクスタンジ錠			●	●
アーリーダ錠	●	●	●	●
ニューベクオ錠		●		

副作用チェックの利用だけでなく、患者さんの持病によって選択される薬も違ってくるのかなという感想を持ちました。 ☛次号にも関連ニュースを掲載する予定です。(終わり)