

AR拮抗薬の構造と重大な副作用

本ニュース569号では最近発売された3種類の**アンドロゲン受容体(AR)拮抗薬**の「**重大な副作用**」に関連して復習してみましたが、その構造式と重大な副作用に関連性があるのかも気になるところです。結論としては「**分かりませんでした**」になるのですが、そのご紹介です。

1) 新旧のAR拮抗薬の重大な副作用のまとめ

旧AR拮抗薬も含めた重大な副作用(●)をまとめると以下ようになります(添付文書より)。

商品名	肝障害	肺障害	心臓障害	血液障害	皮膚障害	てんかん
オダイン	●	●	●			
カソデックス	●	●	●	●		
イクスタンジ		●				●
アーリーダ		●	●		●	●
ニューベクオ			●			

重大な副作用の詳細：**肝障害**(劇症肝炎を含む重篤な肝障害)、**肺障害**(間質性肺疾患)、**心臓障害**(心不全・狭心症・心筋梗塞等)、**血液障害**(白血球減少症・血小板減少症)、**皮膚障害**(中毒性表皮壊死融解症・多形紅斑・**(薬剤性過敏症症候群を含む)**)、**てんかん**(痙攣発作・てんかん重積発作等)

■アーリーダで見られる皮疹は主に体幹部が多く**機序は明らかになっていない**ようですが皮膚症状発症者の9割弱が服用後3ヵ月以内に**症状が発症**するとされています(日経D I 5月号より)。

2) 新旧AR拮抗薬の構造式の比較

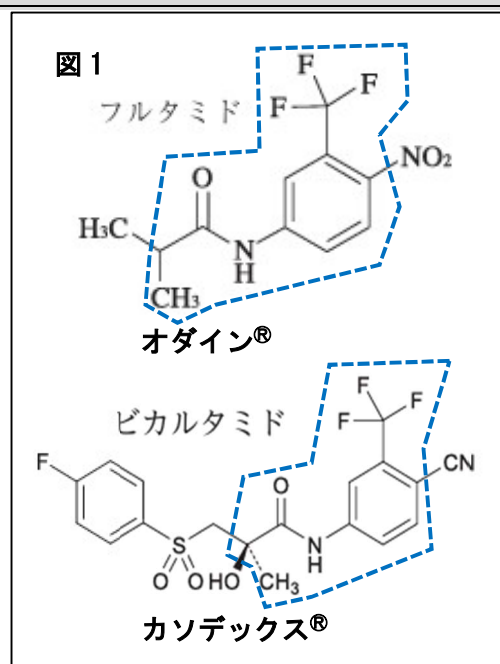
①旧AR拮抗薬(図1)

オダイン錠とカソデックス錠の構造で同一部位は図1の**青破線**で囲った部分になります。

新規AR拮抗薬でも見られるのですが右側のベンゼン環の5位部に**フッ素(F)**が**3個結合した構造**が特徴的で、さらにO=C-NH-という**ペプチド結合**も共通しており、これらがARを構成する蛋白質と可逆的に結合をするために最低限必要な構造と思われます。

オダイン錠は新規AR拮抗薬を含めても最も小さな構造でARと拮抗するための基本的な構造と思われます。

カソデックス錠はさらに左の方に分子鎖を延ばした構造になっており、カソデックスよりARとの結合力が増しているのかもしれませんが詳細までは調べていません。



②新規AR拮抗薬

今度は新規AR拮抗薬の構造(図2)ですが第一印象として3薬ともに旧AR拮抗薬と比べると横長でアンドロゲンが結合するARの部位をがっちりと覆うような印象があります。つまりARと結合する部位が多いのではないかと推察されます。中でもイクスタンジ錠とアーリーダ錠の構造は非常によく似ています(右**赤枠**)。

一方の薬で過敏症を起こすと他方の薬でも過敏症を起こす交差アレルギー反応を起こしそうな位にこの2剤は似ていますが両薬の添付文書を見ても禁忌には「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」としか記載されていません。添付文書に記載が無いからと言って交差アレルギーの可能性は否定できないと考えるのですがいかがでしょうか？

また重大な副作用もほぼ同じではないかと思わせますがイクスタンジは2つ、アーリーダは4つとなっており構造上の微妙な差が重大な副作用の違いとなっているのか？は私レベルでは知る由もありませんが、2剤に共通する構造(赤枠)は**間質性肺炎**と**てんかん**に悪影響を与える構造なのかもしれません。

3番目のニューベクオ錠の構造(図2の下)は上記2剤の構造とは全く異なると言えます。あえて似た部分を言うのも憚れるくらいに違います。つまり従来のAR拮抗薬とは異なる受容体部位に結合してアンドロゲンと競合している可能性を示唆しているのではないのでしょうか？

この構造の違いが重大な副作用の少なさ(1個)につながっている可能性があります、心臓への障害は免れないようです(他の副作用はまだ報告がないだけかもしれません)。

③旧AR拮抗薬と新規AR拮抗薬の共通点

旧AR拮抗薬と新規AR拮抗薬(イクスタンジ錠とアーリーダ錠)の構造上の共通点は上図で示した**緑色破線**部分になると思われます。つまり緑色破線部分はAR拮抗薬がアンドロゲン受容体と結合するのに必須の構造と言えます。ここでもニューベクオ錠では似た構造が存在していないので他のAR拮抗薬とは全く異なる受容体部位に結合してアンドロゲンとの結合を阻害していると考えられ、臨床効果が他の新規AR拮抗薬と同じであるならば、それらで副作用が生じた場合の代替薬になりうる薬剤の位置づけになりそうです。

ちなみにアンドロゲンとはテストステロン等の男性ホルモンの総称ですがステロイド骨格(右図)を持っています。ここまで紹介したAR拮抗薬は**非ステロイド性薬**と呼ばれています。どこかに似た構造が無いかとも思うのですが見つかりません。それでもAR拮抗薬はアンドロゲンと受容体上で競合的に結合するのでから不思議です。

(終わり)

