

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する新薬の特徴

<概要>

前立腺癌は男性悪性腫瘍であり、精巣や副腎から分泌されるアンドロゲン（男性ホルモン）依存性に進行することが知られています。治療法はアンドロゲン除去療法と抗アンドロゲン療法に二分され、アンドロゲン除去療法に対して抵抗を示すものが去勢抵抗性前立腺がん（castration-resistant prostate cancer : CRPC）とされています。これまでの本邦における CRPC に対する治療法は、二次内分泌療法としての抗アンドロゲン療法や抗アンドロゲン剤の交替療法、ドセタキセル療法が挙げられます。しかし、その効果や治療の選択肢の数は限られており、最終的には緩和療法へと移っていく現状があるようです。このような状況の中、新たな作用機序を有した内分泌治療薬であるエンザルタミドやアビラテロン酢酸エステル、タキサン系薬剤のカバジタキセルの3剤が2014年に承認されました。これにより、CRPC治療の選択肢が増え、外来・入院を問わず、積極的な治療が行える環境が整いました¹⁾。そこで、今回、エンザルタミド、アビラテロン酢酸エステル、カバジタキセルについてご紹介致します。

<薬剤紹介>

1) エンザルタミド（商品名イクスタンジカプセル 40mg）^{2, 6)}

適応：去勢抵抗性前立腺癌。**用法用量：**エンザルタミドとして160mgを1日1回経口投与します（食事の影響はありません）。**作用機序：**アンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達阻害薬で、ARへのアンドロゲンの結合を競合的に阻害し、ARの核内移行及びARとDNA上の転写因子結合領域との結合を阻害します。また、ARの過剰発現下や従来の抗アンドロゲン剤に抵抗性を示す前立腺癌細胞においても効果を示し、ビカルタミドとは異なりARに対しアゴニスト活性を示さない特徴があります。**薬物動態：**投与後1～2時間で最高血中濃度に到達し、1日1回の投与では約1ヵ月で定常状態に到達します。**注意事項：**投与開始初期から疲労、悪心、食欲減退が惹起されることがあり、肝機能障害を含め、定期的な副作用とアドヒアランスの確認が必要となります。また、今後、用量が検討される可能性もあり、薬剤交付時における患者からの聞き取りが安全な治療を行うために重要と考えます。

2) アビラテロン酢酸エステル（商品名ザイティガ錠 250mg）^{3, 6)}

適応：去勢抵抗性前立腺癌。**用法用量：**プレドニゾロン5mgの1日2回の経口投与の併用下、1日1回アビラテロン酢酸エステルとして1,000mgを空腹時（食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること）に経口投与します。**作用機序：**精巣細胞、前立腺、副腎、前立腺腫瘍細胞に発現しているCYP17の選択的阻害剤で、プロゲステロンからアンドロゲンへの変換を直接阻害します。**注意事項：**新規の作用機序で、治療薬2剤を異なる時間帯で服用するため、定期的なアドヒアランスと副作用の確認が必要となります。

3) カバジタキセル（商品名ジェブタナ点滴静注 60mg）^{4, 5, 6)}

適応：前立腺癌（主に転移性CRPC：海外）。**用法用量：**プレドニゾロン10mg/日の併用下、1日1回、カバジタキセルとして25mg/m²（体表面積）を1時間かけて3週間間隔で点滴静注します。**作用機序：**チューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害します。In vitro 試験では、

ドセタキセル抵抗性細胞株においても効果を示すことが報告されています。**薬物動態**：肝臓で広範に代謝され、主にCYP3A4が関与します。**注意事項**：発熱性好中球減少症・好中球減少症による死亡例が報告されており、副作用、検査値、バイタル等の定期的な確認が必要となります。特に、発熱性好中球減少症・好中球減少症が発現する可能性が高い患者においては、G-CSF製剤の予防投与等についても考慮することが重要です。一方、強力なCYP3A阻害剤（ケトコナゾール）またはCYP3A誘導剤（リファンピシン）との併用はカバジタキセルの薬物動態へ影響を与えるため、併用は避けるようにしてください。

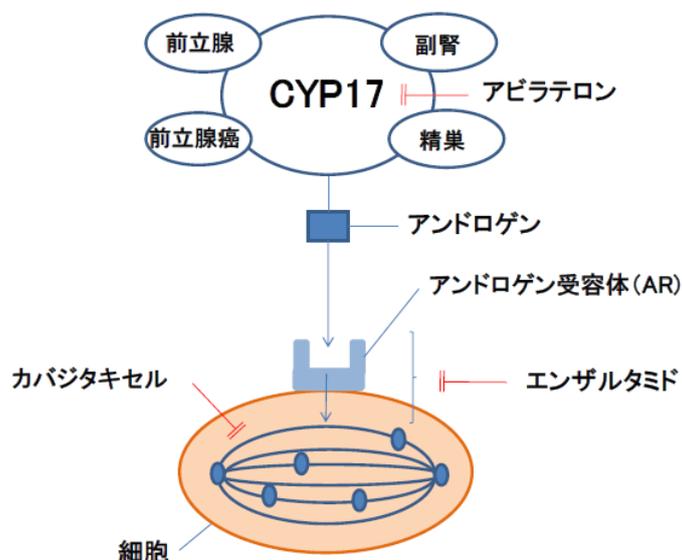


図1. 新薬の作用機序

<まとめ>

今回、ご紹介した3剤は、今後のCRPCの治療を進展するに違いありません。しかし、CRPC治療に用いる薬剤の最適な投与の順番は、今のところ確立されていません^{4,5)}。また、本邦において、カバジタキセル投与患者での死亡例がPMDAとサノフィから報告され、注意喚起されています。我々薬剤師は、治療に関する情報収集を積極的に行い、副作用の発現時期やGradeについて定期的に確認・評価し、患者や医師等へフィードバックすることで、安全な医療を実践できるように取り組んでいかなければならないと考えます。

<参考資料>

- 1) *Jpn J Cancer Chemother* 41(7):804, July, 2014
- 2) *Jpn J Cancer Chemother* 41(7):805-810, July, 2014
- 3) *Jpn J Cancer Chemother* 41(7):811-816, July, 2014
- 4) *Jpn J Cancer Chemother* 41(7):817-822, July, 2014
- 5) *Jpn J Cancer Chemother* 41(7):827-831, July, 2014
- 6) 各添付文書