前立腺がんにおけるホルモン療法

特集 ホルモン製剤のDDSの基礎と臨床

井上高光^{*1)}, 大山 力^{*2)}, 羽瀨友則^{*1)}

Hormonal therapy in prostate cancer

Approximately 80~90% of untreated prostate cancer is androgen dependent for its proliferation and survival. It is standard to treat patients with metastatic prostate cancer by hormonal rather than definitive therapy such as radical prostatectomy or external radiotherapy. The purpose of hormonal therapy in prostate cancer is to decrease the signal to the androgen receptor which leads to apoptosis and diminished proliferation of prostate cancer cells. Currently, surgical castration, luteinizing hormone-releasing hormone agonists (LHRH agonists), antiandrogens and glucocorticoids are available as hormonal therapies in Japan. This article reviewed the development of a sustained-releasing system of LHRH agonists which was clinically applied by the unique drug delivery system. This system enabled male patients to be kept under the castrated androgen level without orchiectomy and relieves patients' mental and physical burden.

初診時前立腺がんの約80~90%はアンドロゲン依存性の性質を示す。転移を有する前立腺がん患者に対しては、根治を目指す前立腺全摘術や放射線療法よりもホルモン療法が通常選択される。前立腺がんにおけるホルモン療法の目的は、アンドロゲン受容体へのシグナルを減少させ腫瘍を縮小させるところにある。現在本邦では、外科的去勢術(両側精巣摘除)、LH-RH アゴニスト、抗アンドロゲン剤、グルココルチコイドを組み合わせるホルモン療法が行われているが、そのうち特にDDSに関わる事項として、LH-RH アゴニスト徐放製剤の開発について詳説する。この製剤は、精神的身体的負担を伴う精巣摘除術なしに去勢を可能とした。

Takamitsu Inoue^{*1)}, Chikara Ohyama^{*2)}, Tomonori Habuchi^{*1)}

key words : hormonal therapy, androgen dependent, castration, LHRH agonists, sustained-releasing system

前立腺がんにおけるホルモン療法の役割

前立腺がんは、本邦では男性のがん死の第7位であるが、欧米では第2位と非常に頻度の高いがんであり¹⁾、本邦でも食生活の高カロリー・高脂肪化に伴い、患者が急増している²⁾。前立腺がんの80~90%はアンドロゲンの存在下で増殖し、その非存在下で縮小する、アンドロゲン依存性の性質を示す。したがって前立腺がんの治療法において、手術療法や放射線療法、化学療法に加え、ホルモン療法(アンドロゲン除去療法)の役割は非常に大きい。

前立腺がんが確実に前立腺内に限局していると診断される場合には、根治療法として手術や放射線療法が選択される。しかし、前立腺外に少しでも浸潤、転移が疑われる場合には、手術療法や放射線療

法に加え、ホルモン療法が根治療法の前後あるいは同時に追加されることが多い。また確実に転移浸潤が診断された進行がんの場合には、ホルモン療法が初期治療として選択される³⁾。

アンドロゲンとは、雄生殖器の発育および機能を促進し、二次性徴を発現させる作用を持つ物質の総称であり、テストステロン(T)、デヒドロテストステロン(DHT)、デヒドロエピアンドロステジオン(DHEA)の3種類が代表である。前立腺がんにおけるホルモン療法の主な目的は、これらのアンドロゲンによる前立腺がん細胞内にあるアンドロゲン受容体へのシグナルをいかに減少させるかということにある。現在のところ、この目的を達成するために、本邦では外科的去勢術(両側精巣摘除術)、LH-RH アゴニスト、抗アンドロゲン剤、グルココルチコイドを組み合わせる治療が行われている⁴⁾(表1)。

本稿では、まず各治療法の作用機序を説明するとともに前立腺がん治療における位置づけを明らかに

^{*1)} Department of Urology, Akita University Graduate school of Medicine 秋田大学医学部泌尿器科

^{*2)} Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine 弘前大学医学部泌尿器科

表1 前立腺がんにおけるホルモン療法

- ① 外科的去勢(両側精巣摘除術)
- ② エストロゲン製剤
- ③ LH-RH アゴニスト
- ④ 抗アンドロゲン剤(アンドロゲン受容体アンタゴニスト)
- ⑤ グルココルチコイド

し、そのなかで特に DDS に関わる事項として LH-RH アゴニストにおける徐放製剤の開発の経緯について詳説する。

外科的去勢(両側精巣摘除術)

外科的去勢術は 1941 年の Huggins(1966 年ノーベル生理・医学賞受賞)⁵⁾による外科的去勢術とエストロゲン製剤の併用療法が劇的な効果をあげた報告以来、広く行われてきた。術後 24 時間以内に精巣ライディッヒ細胞由来のテストステロンを去勢レベルまで除去することができる。1 回のみの手術で永続的なテストステロンの抑制が保持できるため、安価である利点があるが、患者の精神的苦痛が欠点である。

有害事象として、特に比較的若年の患者においての性欲の低下、筋力の低下、認知能力の低下、のぼせ、骨粗鬆症に伴う骨折の頻度の増加、10～15%の貧血の進行などが報告されている。

エストロゲン製剤

エストロゲンは視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)の放出を抑制し、下垂体からの LH, FSH の放出を抑えることでアンドロゲンの分泌を抑制する。1960～1970 年代頃は合成エストロゲンである diethylstilbestrol (DES) を中心に盛んに行われていたが、経口投与の場合、肝臓での凝固因子合成を促進させ心血管合併症のリスクが上昇する欠点がある。

前立腺がんの治療は長期間に及ぶため、副作用の少ない治療法の開発が待たれていた。しかし非経口投与の場合は肝循環が回避されるため、この欠点は最近見直されている⁶⁾。

LH-RH アゴニスト(内科的去勢)

LH-RH は、10 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、1971 年、Schally ら⁷⁾によってブタ下垂体から LH-RH が単離されその構造が決定された。1973 年に藤野らは 6 位と 10 位のアミノ酸を置換して天然 LH-RH の約 100 倍の活性を有するペプチドホルモンの合成に成功した⁸⁾。この LH-RH アナログが酢酸リユープロレリンである。

一方、1976 年、英国 Imperial Chemical Industries PLC(現 Astra Zeneca 社)は天然型 LH-RH の 6 位のグリシンを D-セリン、10 位のグリシンをアザグリシンに置換することで天然型に比して安定で 50～100 倍の力価を示す酢酸ゴセレリンを開発した。

生体内のアンドロゲンの恒常性は以下の仕組みで保たれている。黄体形成ホルモン放出ホルモン(luteinizing hormone releasing hormone: LH-RH)は視床下部から分泌され、下垂体前葉の細胞表面に存在する LH-RH レセプターと結合し細胞内に取り込まれる。この刺激に反応した下垂体は黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone: FSH)を放出させる。これらのホルモンの刺激によって精巣のアンドロゲン生合成が亢進する。下垂体のレセプターは再合成されて細胞表面に再び現れ、LH-RH の刺激を待つ。分泌されたアンドロゲンは視床下部に対して negative feedback をかけ、下垂体からの LH や FSH の分泌を調節している(図 1)。

しかしここに高活性 LH-RH アゴニストを連日多量に投与すると、血中 LH 濃度とテストステロン濃度は一旦上昇したのち、正常レベルよりもはるかに低下し、副性器の萎縮をもたらすことが明らかにされた⁹⁾。この現象はいわゆる内科的去勢とよばれている。LH-RH アゴニストの投与による血中 LH 濃度の低下は一見 paradoxical に思われるが、これは、LH-RH アゴニストの刺激に対して下垂体表面のレセプター合成および LH 合成が間に合わない(枯渇化する)ことで説明されている¹⁰⁾。

図1 アンドロゲンのホメオスタシスと各ホルモン療法の作用点

抗アンドロゲン剤(アンドロゲン受容体アンタゴニスト療法)

抗アンドロゲン剤は1960年代後半から1970年前半にかけて開発され、細胞内のアンドロゲン受容体に直接結合して転写を抑制する。性欲の減退や勃起能の低下といった副作用が出やすいステロイド性のものと、出にくいとされるが肝機能障害の有害事象を持つ非ステロイド性のものの2種類に分類される。本邦で入手可能なステロイド性薬剤は酢酸シプロテロンのみであり、非ステロイド性薬剤にはフルタミドおよびビカルタミドがある。

ステロイド性抗アンドロゲン剤はステロイド環をその構造式に持ち、アンドロゲン受容体の抑制に加えて progestational effects によりテストステロン分泌を抑制する。

一方、非ステロイド性抗アンドロゲン剤はステロイド環を持たず、アンドロゲン受容体のみを標的とするため、下垂体アンドロゲン受容体の抑制によりフィードバックがかかり、LH分泌を通してアンドロゲン分泌を時にむしろ増加させる。したがって性的に活動期にある比較的若い前立腺がん患者にホルモン療法を行う場合、性欲の減退や勃起能の低下が起りにくい非ステロイド性抗アンドロゲン剤の単独療法が選択される場合が多い¹¹⁾。

しかし、局所進行前立腺がんに対する抗アンドロゲン剤単独療法は、去勢術に比較して生存期間が劣るという研究もあり、注意を要する^{12,13)}。

CAB療法(去勢+抗アンドロゲン剤)

体内で分泌されるアンドロゲンは90~95%が精巣から分泌されるが、残りの5~10%は副腎で分泌されている。外科的去勢術あるいはLH-RHによる内科的去勢は精巣由来のテストステロンの分泌をほぼ完全に抑制するが、副腎由来のアンドロゲンの分泌を抑制することはできない。したがって、去勢後も少量のアンドロゲンが前立腺細胞内のアンドロゲン受容体を刺激し続けることになる。最も活性の高いアンドロゲンはDHTであるが、去勢前と比較し去勢後も最大40%の濃度のDHTが前立腺内に残存しているという報告もある¹⁴⁾。

この問題を解決するため、外科的あるいは内科的去勢術に加えて、抗アンドロゲン剤を追加投与するCAB療法(Combined androgen blockade)により副腎由来アンドロゲンによるアンドロゲン受容体刺激を同時に抑制しようとする試みが盛んになされた。去勢単独療法とMAB療法の無作為比較研究によると、転移性前立腺がん患者に対するMAB療法は、内科的去勢単独療法に比較して、生存期間の中央値を約7カ月延長したという結果が得られている^{15,16)}。現在、MAB療法は前立腺がんにおけるホルモン療法の標準療法となっている。

グルココルチコイド

前立腺がん細胞はホルモン療法(アンドロゲン除去療法)を行うことにより一時的に増殖を止めるが、やがて約2年程度でホルモン療法不応性の前立腺がんに変化するとされている¹⁷⁾。この原因として、① アンドロゲン受容体遺伝子に変異を起こしアンドロゲン受容体アンタゴニストがアンドロゲンのシグナル伝達をするようになる、② アンドロゲン遺伝子の増幅などにより非常に低い濃度のアンドロゲン存在下で増殖できる能力を獲得する、③ アンドロゲン以外の増殖因子のシグナル伝達経路がア

表2 ホルモン療法不応性がんへ変化する原因

①	アンドロゲン受容体遺伝子変異による
アンタゴニストのアゴニスト化
②	アンドロゲン受容体増幅による感度亢進
③	アンドロゲン以外の増殖因子による
アンドロゲン受容体刺激
④	他のアポトーシスを抑制する遺伝子が発現
⑤	ホルモン療法不応性細胞が治療前から存在

ンドロゲン受容体を刺激する、④ 他のアポトーシスを抑制する遺伝子が発現する、⑤ ホルモン療法不応性の前立腺がん細胞がホルモン療法前から存在する、などが提唱されている¹⁸⁾(表2)。

このようなホルモン療法不応性の前立腺がんを持つ患者に対し、約半数の症例でデキサメサゾンなどのグルココルチコイドが効果を示す場合がある¹⁹⁾。この作用機序として、副腎アンドロゲンの分泌を抑えることがあげられているが、その他にも IL-6 経路の抑制や腫瘍内の抗炎症作用が大きな役割を果たしている可能性などの諸説があるが、完全には理解されていない。

LH-RH アゴニスト徐放製剤の開発

LH-RH アゴニスト(内科的去勢)の項で述べたように、各社が開発した LH-RH アゴニストはペプチドと同様、血中半減期が短く、十分な効果を得るには投与量を増やす必要があった。さらに、ポリペプチドは腸管からは吸収されないため経口投与は無効であった。しかも、前立腺がんの治療は長期にわたるため、連日注射する必要がある患者にとって大きな負担となった。連日投与が可能な投与経路として、経鼻、経膣(乳がんの場合)などが検討されたが、吸収率のばらつきが多かった²⁰⁾。したがって、投与剤形は注射剤とし、薬物を長期間一定の状態で放出し、投与回数を大幅に軽減する基本構想のもと、安全性が高く投与部位に残存しない徐放性注射剤が開発された。

酢酸リユープロレリン徐放製剤の開発にあたって、その剤形としてマイクロカプセルが採用された。マイクロカプセルの基剤としては、すでに手術用縫合糸として人体での使用実績と安全性が確立されていた生体分解性のポリ乳酸：polylactic acid

(PLA) またはポリ乳酸・グリコール酸：co-poly (lactic/glycolic acid) (PLGA) を用いた。このポリマーは生体内で加水分解され、グリコール酸および乳酸になり、最終的には炭酸ガスと水として排泄される。ポリ乳酸の分解は分子量が大きいほど遅く、pH が高いほど速く、さらにイオン強度に影響される。ポリ乳酸・ポリグリコール酸の生体内分解性は両者の組成比で決まり、1:1 のときに最も速く、乳酸あるいはグリコール酸の比が大きくなるほど遅くなる²¹⁾。

注射用放出制御マイクロカプセルの大きさは薬局方で 150 μm 以下と規定されている。投与法は皮下あるいは筋肉内注射であるので 20~23 ゲージの針を通過しなければならない。このサイズのマイクロカプセルは2種類存在するが、生体内分解性ポリマーを用いた除放性注射剤の場合、リザーバー型では薬物の放出が早くなるため、モノリシック型のほうが適切である。モノリシック型マイクロカプセルを得る方法としては水中乾燥法を採用し、平均粒子径約 20 μm のマイクロカプセルを効率よく製造できるようになった(図2)。

合成した種々のポリマーを用いてマイクロカプセルを調整し、*in vitro* および *in vivo* における薬物放出性が評価され²⁰⁾、最終的に分子量 14000、ポリ乳酸：グリコール酸比が 75:25 である PLGA (75/25)-14000 が選択された²²⁾。このマイクロカプセルをラット、イヌの皮下あるいは筋肉内に投与して経時的に薬物の血中濃度が測定され、4 週間以上にわたって有効な薬物濃度が維持されていることが確認された²¹⁾。

酢酸ゴセレリン徐放製剤開発においてもその基剤としてさまざまな素材が検討されたが、酢酸リユープロレリンと同様に乳酸・グリコール酸の組み合わせが選択された²³⁾。酢酸リユープロレリンが乳酸・グリコール酸のマイクロカプセルを剤形化したのに対して、酢酸ゴセレリンではラクチド(乳酸の二量体)とグリコリド(グリコール酸の二量体)を等量含有する共重合体を作成し、薬物をこれに分散させ、直径 1.2 mm、長さ 1 cm の円柱状固形物として皮下に注入できるようにした。正常性周期の雌性ラットにおける作用持続時間、ジメチルベンズアントラ

図2
a: マイクロカプセルの種類と、
b: モノリシック型の水中乾燥法
による製造法

図3 LH-RH アゴニスト徐放製剤の剤形

セン (DMBA) 誘発乳がん、および移植前立腺がん
に1カ月に1回投与したときの腫瘍退縮効果に基づ
いてこの剤形が選択された²³⁾。この製剤はゾラデッ
クス 3.6 mg デポとして1987年英国で医薬品とし
て上市された。日本では1991年6月に承認された
(図3)。

LH-RH アゴニスト3カ月製剤の開発

前述したように、前立腺がんのホルモン治療は年
単位の長期にわたるため、患者の利便性を考慮すれ

ばさらに有効期間の長い製剤が望ましい。そこで、
1回の注射で3カ月有効な剤形開発が始まり、酢酸
リュープロレリンのマイクロカプセルとしては分子
量15500のポリ乳酸:PLA-15500が選択され
た²⁴⁾。酢酸ゴセレリンではラクチドとグリコリドの
モル比を95:5として、高分子量共重合体と低分子
量共重合体の2種類の共重合体を混合した²⁵⁾。

3カ月製剤を雄性ラットに投与し、血中LH,FSH,
テストステロンを測定したところ、100 mg/kg/day
の投与で15週間にわたって完全な抑制が得られ
た²⁴⁾。この3カ月製剤は1カ月製剤の3回投与より

も薬価が安いことから、注射回数の低減と医療費削減の2点で評価される。

おわりに

前立腺がんにおけるホルモン療法の立場および各治療法の詳細について概説し、特にLH-RHアゴニスト徐放製剤の開発の経緯について詳説した。

LH-RHアゴニスト徐放性注射剤は、外科的去勢術やエストロゲン製剤と同様の効果を有し、重篤な副作用や精神的・肉体的苦痛が少なく、前立腺がんの治療において内分泌療法のfirst choiceとして用いられているといっても過言ではない。しかし、高価な薬剤であることから、急激な前立腺がん症例の増加と昨今の医療経済の実情を反映して、治療コンプライアンスと医療費の点で勝る外科的去勢術も再び脚光を浴びはじめている。

LH-RHアゴニスト投与直後にはテストステロンの一過性上昇に伴う臨床症状の悪化(flare up)が出現することがあるが、現在も開発中のLH-RHアンタゴニストには理論上flare upは存在しない。今後、患者のQuality of life向上と医療経済の両立を実現できる新たなホルモン製剤DDSの開発が期待される。

文 献

- 1) Kung HC : Deaths : Final data for 2005. Natl Vital Stat Rep 56 : 1-124, 2008.
- 2) Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan. Vital Statistics of Japan (Ministry of Health, Labour & Welfare).
- 3) Heidenreich A, Aus G, Abbou CC et al : Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2008.
- 4) Perlmutter MA, Lepor H : Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. Rev Urol 9 Suppl 1 : S3-8, 2007.
- 5) Huggins C, Hodges C : Studies on prostatic cancer I : The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1 : 293-297, 1941.
- 6) Hedlund PO, Henriksson P : Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma : effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. Urology 55(3) : 328-333, 2000.
- 7) Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y et al. : Gonadotropin-releasing hormone : one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. Science 173(4001) : 1036-1038, 1971.
- 8) Fujino M, Fukuda T, Shinagawa S et al. : Synthesis analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10. Biochem Biophys Res Commun 60 : 406-413, 1974.
- 9) Mann DR, Gould KG, Collins DC : Influence of continuous gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist treatment on luteinizing hormone and testosterone secretion, the response to GnRH, and the testicular response to human chorionic gonadotropin in male rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab 58(2) : 262-267, 1984.
- 10) Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J et al. : Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. Endocrine Reviews 26 : 361-379, 2005.
- 11) Reese DM : Choice of hormonal therapy for prostate cancer. Lancet 355 : 1474-1475, 2000.
- 12) Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, Lunglmayr G, Debruyne F : A randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Casodex Study Group. Eur Urol 28 : 215-222, 1995.
- 13) Iversen P, Tveter K, Varenhorst E : Randomised study of Casodex 50 MG monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. The Scandinavian Casodex Cooperative Group. Scand J Urol Nephrol 30 : 93-98, 1996.
- 14) Geller J, Albert J, Vik A : Advantages of total androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. Semin Oncol 15(2 Suppl 1) : 53-61, 1988.
- 15) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R et al. : A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 321(7) : 419-424, 1989.
- 16) Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL et al. : Maximal androgen blockade : final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. Eur Urol 33 : 144-151, 1998.
- 17) Debes JD, Tindall DJ : Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. N Engl J Med 351(15) : 1488-1490, 2004.
- 18) Feldman BJ, Feldman D : The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer 1 : 34-45, 2001.
- 19) Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, Takaha N, Inoue H et al. : Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer 89 : 2570-2576, 2000.
- 20) Okada H, Yamazaki I, Sakura Y et al. : Desensitization of gonadotropin-releasing response following vaginal consecutive administration of leuprolide in rats. J Pharm Dyn 6 : 512-522, 1983.
- 21) Ogawa Y, Okada H, Yamamoto M et al. : In vivo release profiles of leuprolide acetate from microcapsules prepared with polylactic acids or copoly(lactic/glycolic) acids and in vivo degradation of these polymers. Chem Pharm Bull 36 : 2576-2581, 1988.
- 22) 岡田弘晃 : 酢酸リユープロレリン長期徐放性注射剤の製剤設計. Pharm Tech Japan 14 : 75-88, 1998.
- 23) Furr BJA, Hutchinson FG, Irving MP : プラデックス 3.6mg デボの製剤設計. 化学療法の領域 8 : 107-112, 1992.
- 24) Okada H, Inoue Y, Ogawa W et al. : Three-month release injectable microspheres of leuporelin acetate. Proceed. Intern Symp Control Rel Bioact Mater 19 : 52-53, 1992.
- 25) Dijkman GA, Debruyne FM, Fernandez del MP et al. : A randomised trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10.8-mg depot, administered every 12 weeks, to that of the Zoladex 3.6-mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer. The Dutch South East Cooperative Urological Group. Eur Urol 27(1) : 43-46, 1995.