

## 5- $\alpha$ 還元酵素阻害剤(デュタステリド：アボルブ) ：高悪性度の前立腺癌を増加

浜六郎<sup>1)</sup>，木元康介<sup>2)</sup>

### はじめに

デュタステリド(商品名アボルブ：適応症「前立腺肥大症」とフィナステリド(註1)は、テストステロンをジヒドロテストステロン(最強男性ホルモン)に変換する5- $\alpha$ 還元酵素阻害剤(註2)である<sup>1-4)</sup>。

プラセボ群に比較して前立腺容積が減少し、I-PSS(国際前立腺症状スコア)及び最大尿流率を有意に改善した<sup>1-6)</sup>。一方、デュタステリド<sup>7,8)</sup>およびフィナステリド<sup>9,10)</sup>の大規模ランダム化比較試験で、低リスクの前立腺癌(Gleasonスコア6以下)<sup>11)</sup>(註3)は減少したが、高悪性度の前立腺癌(Gleasonスコア8～10)が、プラセボに比べて有意に増加した。米国では、前立腺癌予防の適応の申請がなされたが、高悪性度前立腺癌の増加のため承認されず、メーカー(グラクソス・ミスクライン)はデュタステリドの前立腺癌予防に関する追加適応の申請を2011年3月に取り下げた<sup>12)</sup>。さらに、前立腺癌のリスクを増大させるとの警告が、同年6月に米国添付文書に記載されるようになっていた<sup>13)</sup>。

日本では、このことが添付文書(デュタステリドにもフィナステリドにも)に未記載であり(米国では脱毛剤に用いる場合でもこの警告がある)、インターネット上では、前立腺癌のリスクを低下させる、との情報がほとんどである<sup>14)</sup>(註4)。そのため、一般人だけでなく、医師にもこの情報がほとんど知られていないと思われる。そこで、前立

腺癌の自然史、2つの臨床試験結果、5- $\alpha$ -還元酵素阻害による他のホルモンへの影響についても考察し、高悪性度の前立腺癌発症は確実であると考えられるため、警告する。

註1：フィナステリド(商品名：プロペシア)は「男性における男性型脱毛症の進行遅延」が承認されているが、前立腺肥大症への適応は未承認。

註2： $\Delta$ 1-4-アザステロイド骨格を有する5- $\alpha$ 還元酵素阻害剤であり、臨床用量では、デュタステリドは1型および2型の5- $\alpha$ 還元酵素を、フィナステリドは2型を阻害する。

註3：前立腺癌の浸潤パターンや腺構造の異型の程度で、5段階(1～5点)に分け、最も優勢なパターンと優勢でないパターンの合計点数をスコアとする方法。理論的には2点から10点までである。6点が最も多い<sup>11)</sup>。

註4：たとえば、Googleで「デュタステリド 前立腺癌」を検索すると9470件ヒットする。タイトルから前立腺癌リスクに言及していることが明らかなものが、1ページ目で5件中5件、2ページ目で4件中4件とも「デュタステリドが前立腺癌の発症リスクを減少」という趣旨のものであった。トップはグラクソ・ミスクラインの記事<sup>14a)</sup>であった。内容を見て「前立腺癌の発症リスクが増大する可能性がある」ことが分かるものが、2ページ目によりやく1件発見された<sup>14b)</sup>(2012年6月18日現在)。

### 1. 大部分の前立腺癌は潜在性・生命の危険なし

デュタステリドやフィナステリドの前立腺癌予防の適応の追加申請を評価するにあたって、FDAがま

ず指摘したことは、大部分の前立腺癌が潜在性であり、ほとんど生命に対して危険ではない、ということであった<sup>8,10)</sup>。以下に、FDAの記載を引用する。

男性の前立腺癌有病率は高く、年齢と共に増加する。デトロイトにおいて外傷で死亡した男性の剖検研究で、年齢別の潜前立腺癌保有割合は、30代、40代、50代、60代、70代、80代で、白人男性はそれぞれ8%、31%、37%、44%、65%、83%、アフリカ系アメリカ人男性はそれぞれ8%、31%、43%、70%、81%であった(図1)<sup>15)</sup>。他の調査でも、西欧諸国の男性では組織学的な前立腺癌保有率は非常に類似している。潜在的前立腺癌保有率のこの高さは、生涯で前立腺癌と診断される男性の割合が17%であることと、際立った相違を示している。

一概に前立腺癌といっても、非常に(悪性度は)まちまちであり、多病巣性であることがよく知られている。前立腺癌をGleasonスコアで等級づけすると、予後を予測することができ、適切な治療法の決定につながる。大多数の潜在的前立腺癌のGleasonスコアは6以下であることから、これら潜在前立腺癌は低リスクまたは非常に低リスクの疾患であることを意味している。

さらに、レビュアーのコメントとして以下を囲みで強調している。

レビュアーのコメント：男性が原因なしで(疑いのありなしに関係なく)生検が実施されると、低リスクの潜在前立腺癌が高頻度に検出されることが明瞭である。その大部分は生涯、男性に対してほとんど脅威にならない。これら潜在癌を減らすことができても、患者にとって価値はない。

1)NPO法人医薬ビジランスセンター

2)総合せき損センター、泌尿器科

## 2. 多くの男性は前立腺癌をもって他の病気で死亡する

デトロイトの調査結果を各年齢階級の人口構成で補正すると、米国人男性全人口の 20% が前立腺癌と推定できるので、米国人男性 10 万人中 2 万人が前立腺癌を「持っている」ことになる。

一方、米国人男性 10 万人あたりの総死亡率は約 1000 人/年である。したがって、10 万人のうちの前立腺癌を持つ 2 万人中、年間約 200 人が死亡すると推測される。このうち前立腺癌が死因となるのはわずかに約 20 人 (10%) である。したがって、残りの 180 人 (90%) は他の病気で死ぬということになる。

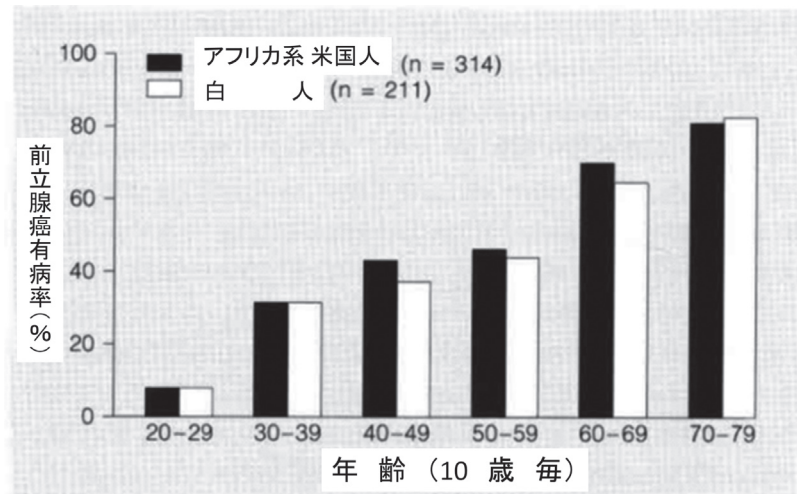
日本における同様の研究<sup>16)</sup>によると、1982 年から 1986 年の剖検例 660 例のうち 34.6% に前立腺癌が発見されている (50 代、60 代、70 代、80 代でそれぞれ 23%、31%、41%、45% であった)。したがって、日本の男性も米国男性の約 3 分の 2 程度の頻度で潜在性前立腺癌を持っていると推測される。

年齢を調整すると日本の男性全体の 10 万人あたりの死亡は、約 700 人/年。50 歳未満の前立腺癌保有割合をデトロイト調査と分布に比例配分して、日本男性に適用すると、日本の男性の (全年齢で) 16.5% が前立腺癌を持っていると推定された。人口 10 万人中、前立腺癌を持っている男性が 1.65 万人で、そのうち年間死亡者は 115 人と推定される。

一方、前立腺癌による日本の男性の死亡率は 10 万人中約 6 人である。したがって、残りの 109 人 (95%) は潜在前立腺癌を持ちながら、別の病気で死亡しているということの意味している。

前立腺癌を持っていても、前立腺癌で死ぬよりも、他の病気で死ぬ人がいかに多いかがわかる。前立腺癌の予防を考える場合、また治療による前立腺癌のリスクを考える場合に

図 1: 米国人男性 (白人およびアフリカ系米国人) における潜在前立腺癌の有病率



文献 8, 文献 15 より

は、こうした前立腺癌の自然史についての理解が必須であり、その点、FDA の判断は適切である。

## 3. デュタステリドのランダム化比較試験結果

### 試験デザインの概要

REDUCE 試験<sup>7,8)</sup>は、前立腺癌のリスクが高いと考えられた 50 ~ 75 歳の男性を対照にして 1 日 1 回のデュタステリドによる、生検で確認した前立腺癌罹患のリスク減少について、その有効性と安全性を確認するために実施したプラセボ対照二重遮蔽ランダム化比較試験である。

4 週間のプラセボ使用期間を経て、適格者 1 日 1 回 0.5mg のデュタステリド群、もしくはプラセボ群に 1:1 の割合でランダム割り付けされ、4 年間追跡された。経直腸的超音波 (TRUS) ガイド下生検が登録後 2 年目と 4 年目に実施された。

あらかじめプロトコルで規定されたとおり、生検は、定型的な 10 か所生検方法 (図 2) を用いて実施した。プロトコルで規定された 2 年目と 4 年目の定期的な生検以外の「予定外の生検」は、研究者が臨床的に必要とされる場合に限り慎重な判断のもとで許されたが、できるかぎり実施しないこととされた。

前立腺癌が診断された場合には、

試験物質の使用は中止された。すべての生検標本は、中央病理学研究所において再検討された。試験デザインの要点は図 2 のとおりである。また、各解析集団の人数は、表 1 に示した通りである (文献 7 のデータを FDA が独自に評価解析したもの: 文献 8 による)。

### 低リスク癌は減少

ITT 対象者はプラセボ群 4126 人、デュタステリド群 4105 人であった。FDA は、1 回でも生検が実施された人を分母として両群の前立腺癌発症率を比較した (プラセボ群 3424 人、デュタステリド群 3305 人) (表 1)。両群の背景因子に問題となる差は認められていない<sup>7,8)</sup>。

検出された前立腺癌は、Gleason スコアにかかわらずすべてを合計すると、プラセボ群が 871 人 (2 年目までに 590 人、3-4 年目で 281 人)、デュタステリド群が 669 人 (同 444 人、225 人) であり、ITT 対象者を分母とすると、それぞれ 21.1%、16.3% であり、合計ハザード比は 0.77 (95% 信頼区間 (CI): 0.70-0.84,  $p < 0.0001$ ) であった。

### しかし高悪性度癌が増加

デュタステリド群で減少した前立腺癌は、Gleason スコア 6 以下

(全て5または6)が大部分を占めていた。プラセボ群ではFDAで解析できた831人中604人(72.7%)がGleasonスコア6以下であったが、デュタステリド群では641人中434人(67.7%)にすぎなかった。逆に、高悪性度(Gleasonスコア7-10)は27.3%対、32.3%とデュタステリド群の方が多く、特に、非常に悪性度の高いGleasonスコア8-10は、プラセボ群1.9%(16人)に対して、デュタステリド群では5.0%(32人)を占めていた。

生検集団に対する割合では、非常に悪性度の高いGleasonスコア8-10が、プラセボ群0.5%(16/3388)に対して、デュタステリド群では1.0%(32/3284)とオッズ比2.08(95%CI:1.14-3.80,  $p=0.0195$ )であった。

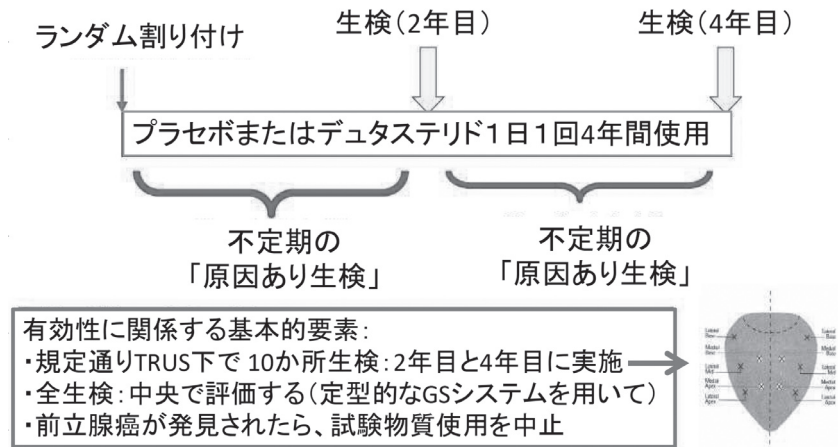
さらに、時期別にみると(表2)、4年間の追跡中、3~4年目に発見されたGleasonスコア8-10の非常に高度悪性前立腺癌は、プラセボ群で生検された2338人中0人であったが、デュタステリド群で生検された2442人中14人であった(オッズ比28.52; 95%CI: 3.44-∞,  $p < 0.0001$ )。

#### 4. フィナステリドでも同様の結果

フィナステリドは日本では、男性型脱毛にのみ適応が認められ前立腺肥大症への適応は承認されていないが、海外では、デュタステリドと同様、前立腺肥大症に用いられている。

7年間実施した長期臨床試験の結果、悪性度の非常に高い前立腺癌(Gleasonスコア8~10)がプラセボ群5123人(SWOG解析集団)中60人(1.2%)に対し、フィナステリド群で4775人(同集団)中95人(2.0%)に発生した(リスク比=1.70:95%CI:1.23-2.34,  $p=0.001$ )<sup>10)</sup>。また、米国では、フィナステリドも、男性型脱毛への適応も含めて、デュタステリドと同様の警告表示がされるよ

図2:REDUCE試験の試験デザイン(概要)



文献8より翻訳引用

表1:試験の解析対象者数

	プラセボ群	デュタステリド群
ITT解析集団	4126	4105
有効性解析集団 *a	4073	4049
生検集団 *b	3424	3305
試験完了集団 *c	2903	2869
安全性解析集団 *d	4126	4105

\*a: ITT 集団から、組み入れ時点で癌がうかがわれるか、試験物質をまったく用いなかった合計109人(プラセボ群51人,デュタステリド群58人)を除いたもの。

\*b: 限定的な粗罹患率の計算に用いた(試験期間中に1~2回の生検を実施した集団)。申請者は、試験期間内に実施した25人(プラセボ群11人,デュタステリド群14人)の患者の生検を含めなかったが、それらは有効性評価集団からも除かれている。

\*c: 粗罹患率解析(変法による)に用いた集団である(この集団には、生検で陽性患者とともに、試験終了後の期間内に生検を受けた患者も含んでいる)。

\*d: 申請者は、この中に試験物質を全く使用しなかった20人(各群10人)を含めた。

うになっている。

#### 5. 男性ホルモン減少, エストロゲン増加

テストステロンは、5 $\alpha$ -還元酵素によってジヒドロテストステロンに変化するだけでなく、アロマトラーゼによりエストラジオールに変換される(図3)。したがって、5 $\alpha$ -還元酵素阻害剤を用いると、テストステロンからジヒドロテストステロンへの変換が減少する分、エストラジオールへの変換が増加しうる。

図3に示されたごとく、テストステロンは直接代謝・排泄もされる。このため、5 $\alpha$ -還元酵素阻害剤によるテストステロン血清中濃度レベルの上昇はヒトで20%程度<sup>4d)</sup>であった。動物実験では、臨床用量相当のデュタステリド血中濃度が得られる用量(0.1~1mg/kg)で、血清中ジヒドロテストステロン濃度の有意な減少(約2分の1に減少)に伴って、血清中テストステロン濃度も、有意でないものの、対照群に比較して約2倍に増加している<sup>4a)</sup>。また、



前立腺組織中では、ジヒドロテストステロン濃度が3分1ないし5分の1に減少するとともに、テストステロン濃度は1.5～2倍と上昇し、統計学的に有意であった<sup>4a)</sup>。したがって、テストステロン濃度の変化は、血清中と前立腺組織中とで、それほど大きくは異ならないものと考えられる。

一方、デュタステリドを人が使用して、エストラジオールやエストロン濃度が、どのように変化したかを調査した報告は見いだせなかった。しかし、同効薬剤であるフィナステリドのランダム化比較試験<sup>9)</sup>に参加した人について、エストロゲン(エストラジオールやエストロン)を解析した結果が報告されている<sup>18)</sup>。

これをみると、プラセボ群では、エストラジオールもエストロンもほとんど変化は見られなかったが、フィナステリド群では全体で10%前後増加していた(エストラジオール9.0%、エストロン11.9%、いずれも使用前後比較で $p < 0.01$ )。また、前立腺癌が発症しなかった人ではエストロン9.3%増、エストラジオール8.4%増であったが、前立腺癌が発症した患者では、エストロン19.4%増、エストラジオール9.2%増と、増加の程度が著しかった。

Gleasonスコア6以下の前立腺癌では、エストラジオールの増加は7.4%にとどまったが、エストロンの増加は21.6%と著しかった。Gleasonスコア7以上の高悪性度の前立腺癌では、エストロンの上昇は15.6%だが、エストラジオールの増加率が13.3%と高い傾向を示した(ただし $p = 0.11$ )。Gleasonスコア8以上のきわめて高悪性度の前立腺癌についての独立した解析は報告されていないので不明であるが、もしも実施されていれば、より高い濃度である可能性がありえよう。

いずれにしても、フィナステリドを用いると(したがってデュタステ

表2: Gleasonスコア別、時期別の前立腺癌罹患人数(再評価人数\*を用いて)

Modified Gleason Score	Year 1-2		Year 3-4	
	Placebo N=3424 n%/N (%)	Dutasteride 0.5mg N=3305 n%/N (%)	Placebo N=3424 n%/N (%)	Dutasteride 0.5mg N=3305 n%/N (%)
0	2765/3327 (83.1)	2802/3225 (86.9)	2069/2338 (88.5)	2224/2442 (91.1)
2	0/3327	0/3225	0/2338	0/2442
3	0/3327	0/3225	0/2338	0/2442
4	0/3327	0/3225	0/2338	0/2442
5	2/3327 (<0.1)	1/3225 (<0.1)	2/2338 (<0.1)	1/2442 (<0.1)
6	388/3327 (11.7)	285/3225 (8.8)	212/2338 (9.1)	147/2442 (6.0)
7	156/3327 (4.7)	119/3225 (3.7)	55/2338 (2.4)	56/2442 (2.3)
3+4	127/3327 (3.8)	100/3225 (3.1)	48/2338 (2.1)	40/2442 (1.6)
4+3	29/3327 (0.9)	19/3225 (0.6)	7/2338 (0.3)	16/2442 (0.7)
8	9/3327 (0.3)	8/3225 (0.2)	0/2338	5/2442 (0.2)
9	7/3327 (0.2)	10/3225 (0.3)	0/2338	9/2442 (0.4)
10	0/3327	0/3225	0/2338	0/2442
2-6	390/3327 (11.7)	286/3225 (8.9)	214/2338 (9.2)	148/2442 (6.1)
P-value <sup>b</sup>		0.0002		<.0001
7-10	172/3327 (5.2)	137/3225 (4.2)	55/2338 (2.4)	70/2442 (2.9)
P-value <sup>b</sup>		0.0805		0.28
8-10	16/3327 (0.5)	18/3225 (0.6)	0/2338	14/2442 (0.6)
P-value <sup>b</sup>		0.73		0.001

文献8を翻訳・引用

a:n=各群被験者数。癌を有する患者では、癌と診断された時点の値(Gleasonスコア)別人数;評価時点で癌がなかった被験者の値(Gleasonスコア)は0である。

b:p値はフィッシャーの正確検定による(プラセボに対する比較)。

注意:P値は、多様性については調整していない。

\*再評価対象者は、針生検が実施された全患者(ただし陽性生検スライドがGleasonスコア変法により再評価できたもの)。なお、不定期の「原因あり生検」で発見された例は、最初に中央での病理学的検討後、地域の病理学検査室に返されたため、このレビューには含まれていない(訳者註:再評価前のGleasonスコア8-10前立腺癌は、プラセボ群19人、デュタステリド群29人に対し、再評価後はプラセボ群16人、デュタステリド群32人と、デュタステリド群でむしろ増加していた)。

リドも同様に)、ジヒドロテストステロン濃度の減少に伴い、血中エストロゲン濃度が上昇することは確実といえる。特に悪性度の高い前立腺癌が発症した患者(Gleasonスコア7以上)では、エストラジオール(E2)の上昇が多いように見える。

## 6. エストロゲンの発がん性

### エストロゲンの発癌性(動物)

発癌性があることが知られている物質を動物新生仔に数日～1か月投与し、その後1年間観察すると、成長動物に一生投与した実験と同等の発癌効果を示す、ということが多くの物質で判明している<sup>19,20)</sup>。

17βエストラジオール(E2:2カ

所が水酸化したエストロゲン)は成長ラットを使用した発癌試験では発癌を認めなかったが、新生仔ラットに短期間使用した発癌試験では癌の発生を認めた<sup>19)</sup>。これは成長動物に一生使用したよりも新生仔に数日～1カ月間投与した方が、発癌性が高いことを示している。

17βエスE2の発癌性はジエチルスチルベストロール(DES)と同等であることが判明している。発癌試験(主にラット腎癌の発生試験)では、E2によって100%発癌する<sup>21)</sup>。E2の発癌性はDESと同レベルである。エストロン(E1:最も水酸化の少ないエストロゲン)は、生理的なエストロゲン中、E2と同等以上と

されているが<sup>22)</sup>, それ以外ではE2以上に強い発癌性を示すエストロゲンはない<sup>21,22)</sup>.

エチニルエストラジオールは, E2やDESが100%の発癌を示した同じ実験で20%の発癌を示した. エストリオール(E3: 3か所が水酸化されたもの)は, 生体内でのエストロゲンの最終活性物質で弱いエストロゲン作用があるが, エチニルエストラジオールよりも, さらに発癌性につながる反応が低かった<sup>23)</sup>.

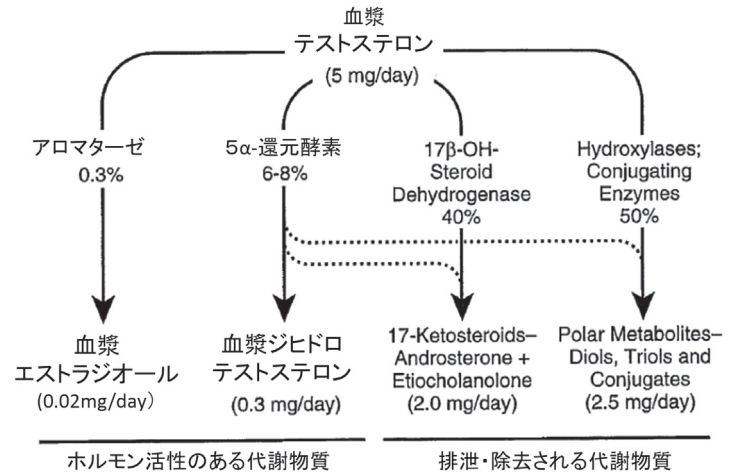
腎癌以外では, これらのステロイドエストロゲン(天然エストロゲン)もスチルベンエストロゲン(合成エストロゲン)も, そのままでは動物(マウスやラット)に肝癌を発生させない. しかし, E2やDESは, ある種の条件を与えると肝癌を発生させる<sup>24)</sup>. また, 下垂体腫瘍を発生させるために, 多くのエストロゲン類がある種の条件を必要とするが, E2やDESは, 特別な条件なくそのまま下垂体腫瘍を発生させる<sup>24)</sup>.

なお, エストロゲン類には変異原性は認められないが, 異数性(異常な数の染色体をもった状態)など染色体の形態的な変化を起こし, これらが発癌につながる遺伝子毒性と考えられている<sup>25)</sup>.

### エストロゲンの発癌性(疫学的)

妊娠は女性の乳癌の発生に2相性の影響があり, 分娩直後あるいは中絶直後に一時的に乳癌の危険を高め, その後しばらくすると乳癌発生の危険が逆に低くなる<sup>26,27)</sup>ということが一般的に認識されている<sup>27,28)</sup>. また, 一人の女性の第1回目妊娠時と, 第2回目妊娠時の妊娠中エストロゲン血中濃度は極めてよく相関している<sup>27,28)</sup>. そして, 乳癌の危険性は母子間よりも, 姉妹の間でより関連が深い<sup>27,29)</sup>ということと合わせて観察し, 妊娠中のエストロゲン血中濃度が高い母親から生まれた女兒姉妹は両方とも乳癌にかかりや

図3: テストステロンの代謝と5 $\alpha$ -還元酵素およびその他の代謝酵素との関係



Wilson et al ed. Williams Textbook of Endocrinology 9th ed 1998年(文献17)より引用.

5 $\alpha$ -還元酵素が阻害されれば, 他の経路が増加する. ジヒドロテストステロンの減少だけでなく, エストラジオールが増加し, 高悪性度の前立腺がん増加に関係する.

すい可能性が考えられている<sup>27,28)</sup>.

### エストロゲンの発癌性(RCTで)

コレステロール低下剤として成人男性に2.5mg/日の結合型エストロゲンを5年間使用したところ, プラセボ群に比較してエストロゲン群の癌が対照群(プラセボ群)よりも2.6倍発生した<sup>30)</sup>. エストロゲン群は2789人中, 癌の発生は13人(0.5%)であったが, エストロゲン群では1101人中14人(1.3%)であり, 特定部位の癌の増加ではなく, 全身のあらゆる部位の癌が増えていた(p<0.01).

このように, 合成女性ホルモン剤だけでなく, 天然型(ステロイド)のエストロゲンも発癌性を示すことが, ランダム化比較試験の結果からも裏付けられている.

### E2による前立腺癌の発癌作用

以上のように, 17- $\beta$ エストラジオール(E2)は, 強力な発癌剤である. 前立腺の発癌性に関しても, エストロゲンの役割が以前から問題視されてきたが, 前立腺上皮細胞でエ

ストロゲンの癌原性を示す直接的な証拠は明らかにされていなかった. 最近(2011年), Yuら<sup>31)</sup>は, アンドロゲン反応性のラット前立腺上皮細胞を不死化し, 未転換状態で作成した培養細胞系NRP-152を用い, 1-3 $\mu$ M濃度の17 $\beta$ -エストラジオール(E2)を添加し, 2-6週間経過観察した. E2処理したNRP-152細胞が軟寒天培地上でコロニーを形成し, ノードマウスに移植すると腫瘍を形成し, 種々の前立腺癌幹細胞の標識(インテグリン $\alpha$ 2 $\beta$ 1やCD44, CD133, ABCG2, CXCR4)が増加し, ER $\beta$ やARは減少していた. コメットアッセイ(註5)で, E2処理がコメット細胞を形成したのでE2がNRP-152細胞にDNA損傷を引き起こしたことが示された. このin vitroの実験で, E2がNRP-152細胞を腫瘍性細胞に転換させたことから, 前立腺上皮細胞に対してE2の発癌性が示されたとしている<sup>31)</sup>.

註5: コメットアッセイ: 真核細胞におけるDNA損傷によるDNAの断片化を解

析する方法. 細胞(組織)とゲルを混合し, それをスライド上で電気泳動すると DNA 損傷がある細胞の DNA 断片は細胞外に移動するので蛍光染色すると, 断片化した DNA は彗星状の蛍光の尾(コメットテイル)を示す. この DNA 移動パターンより, DNA 損傷の程度を評価する<sup>32)</sup>.

### フィナステリドで乳癌も発症

フィナステリドによる前立腺癌予防研究<sup>9)</sup>において, プラセボ群では9457人中261人(2.8%)に女性化乳房が発症したのに対して, フィナステリド群では9423人中426人(4.5%)に女性化乳房が発症している. またデュタステリドによる前立腺癌予防研究<sup>7)</sup>においては, プラセボ群では4126人中43人(1.0%)に女性化乳房が発症したのに対して, デュタステリド群では4105人中76人(1.9%) (p=0.002)に女性化乳房が発症している.

さらに, フィナステリドと $\alpha$ 遮断剤ドキサゾシンの前立腺肥大症に対する無作為化比較試験<sup>33)</sup>ではフィナステリド単独群とフィナステリドとドキサゾシンの併用群合わせて1554人(7432人年)中4人に乳癌が発症した. この罹患率(10万対約50/年)は女性の乳癌罹患率に近く, 男性一般人口の通常の罹患率より2桁多い. なお, プラセボ群とドキサゾシン単独群では1493人(7141人年)中の乳癌罹患は0人であった. 他の試験では, これほど高頻度の乳癌は認められていないが, 女性において, エストロゲンが乳癌発症の危険因子であることは確立されており<sup>34)</sup>, フィナステリド使用者に発症した4人の男性乳癌はエストロゲン増加による影響があったと考えるべきである.

### 最後に

デュタステリドやフィナステリドを長期間用いてエストロゲン(E2)レベルが上昇したことが, 悪性度の

非常に高い前立腺癌発症の要因となった可能性がきわめて強い. 乳癌の発症も同様の機序が推察される.

悪性度の高い前立腺癌の発症リスクが高まるのは確実であり, 乳癌の発症リスクも高まると考えられるため, 良性疾患である前立腺肥大症や男性型脱毛症への使用は不適切であり, 5- $\alpha$ 還元酵素阻害剤は使用すべきでない.

### 参考文献

- 1) アボルブ添付文書
- 2) アボルブインタビューフォーム
- 3) アボルブ審査報告書
- 4) アボルブ申請資料概要 a) 薬理, b) 薬物動態, c) 毒性, d) 臨床
- 5) 塚本泰司ほか: 泌尿紀要. 55,209-214 (2009) (文献1,2)より引用)
- 6) Tsukamoto T., et al. : *Int. J.Urol.*,16,745-750 (2009) (文献1,2)より引用
- 7) Andriole GL, et al (REDUCE Study Group) *N Engl J Med.* 2010; 362(13):1192-202.
- 8) FDA Briefing Document; Dec 1 2010; Part 2: for AVODART? (dutasteride) <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM234934.pdf>.
- 9) Thompson IM et al. *N Engl J Med.* 2003; 349(3): 215-24.
- 10) 8) と同じ Part 1 For Proscar (finasteride)
- 11) WHO, Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: [www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf)
- 12) GSK press release ; [http://www.gsk.com/media/pressreleases/2011/2011\\_pressrelease\\_10043.htm](http://www.gsk.com/media/pressreleases/2011/2011_pressrelease_10043.htm)
- 13) a) 5- $\alpha$ 還元酵素阻害剤(5-ARIs): 添付文書の変更—前立腺癌のリスク増加 <http://www.cancerit.jp/3651.html>
- b) FDA; 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs): Label Change - Increased Risk of Prostate Cancer <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258529.htm>
- c) FDA Drug Safety Communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious

form of prostate cancer <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>

- 14) 「デュタステリド 前立腺癌」で Google 検索結果 9470 件(2012年6月18日現在)
- 14a) [http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2009\\_01/P1000553.html](http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2009_01/P1000553.html)
- 14b) <http://www.watarase.ne.jp/aponet/blog/110612.html>
- 15) Sakr WA et al, *European Urology* 1996; 30: 138-44
- 16) Yatani R et al. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:683-687
- 17) Wilson JD et al ed Williams Textbook of Endocrinology 9th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1998
- 18) Yao S et al *Cancer Causes Control.* 2011 Aug;22(8):1121-31
- 19) Fujii K. *Carcinogenesis.* 1991; 12(8): 1409-15.
- 20) Sýkora I, Vortel V. *Neoplasma.* 1993; 40: 321-7.
- 21) Li JJ et al, *Kidney. Cancer Research* 1983; 5200-4.
- 22) Li JJ et al. *Cancer Research* 1995; 55: 4347-51
- 23) Li SA, et al *Cancer Res.* 1985; 45(1):181-5.
- 24) Metzler M et al. *Arch Toxicol Suppl.* 1987; 10: 251-63
- 25) Degen GH et al. *Arch Toxicol Suppl.* 1987; 10: 264-78
- 26) Hsieh C et al. *Eur J Cancer.* 1994;30A: 969-73
- 27) Lambe M et al. *N Engl J Med* 1994; 331: 5-9
- 28) Bernstein L et al. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 625-8
- 29) Eby N et al. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 458-70
- 30) The Coronary Drug Project Research Group. *JAMA* 1973; 226: 652-7
- 31) Yu S, et al. *Cancer Lett.* 2011 May 1;304(1):8-20.
- 32) コメットアッセイキット [http://www.cosmobio.co.jp/product/signal/cat40/cat55/cat63/00040002.asp?entry\\_id=1122](http://www.cosmobio.co.jp/product/signal/cat40/cat55/cat63/00040002.asp?entry_id=1122)
- 33) McConnell JD et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-98
- 34) Russo J et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 87(1): 1-25.



## CAPSULE

### ドンペリドン(ノウゼリン)による重篤な心室性不整脈および突然死

ドンペリドンをパーキンソン病などの患者に処方する場合は、最低用量で開始すべきである。最近の疫学的研究は、ドンペリドン投与により、特に30mg以上の用量、60才以上の患者で重篤な心室性不整脈や突然死のリスクが高まる可能性が示唆された。QT間隔延長を来す薬剤との併用や、もともとQT延長が見られる患者・著明な電解質異常やうつ血性心不全など心疾患が基礎のある患者にドンペリドンを用いる場合は、特に注意が必要である。ドンペリドンは最低用量から開始し、徐々に増量すべきである。ケトコナゾールとの併用は禁忌で、ドンペリドン濃度の上昇を来すような、CYP3Aを阻害する他の薬剤との併用にも注意が必要である。ドンペリドン服用中の患者で、目まい・動悸・失神または痙攣などが出現した場合は、直ちにドンペリドンの内服を中止して受診するようアドバイスしておく必要がある。

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2,2012・7

Advisories,Warnings and Recalls,Health Canada 7,March 2012

### プロトンポンプ阻害薬(PPIs)と、Clostridium difficile 関連の下痢

### (CDAD)

米国FDAおよびHealth Canadaは、ラベタゾール・オメプラゾール・ランソプラゾール・パントプラゾールなどのPPIsの使用が、CDADのリスクを高める可能性があるとして発表した。CDADの症状には、激しい水様性下痢(少なくとも1日3回以上、2日以上続く)・発熱・食思不振・悪心および腹痛などがある。PPIs服用中の患者に下痢が出現して、回復しない場合は、CDADを念頭に置くべきで、PPIs服用中に腹痛・発熱・水様性下痢が起こったならば、直ちにかかりつけ医を受診して治療を受けるよう、予めアドバイスすべきである。PPIs治療は、最低の用量で、短期間に限って行なわれるべきである。

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2,2012・13

FDA Drug Safety Communication,US FDA,8 Feb.2012

Advisories,Warnings and Recalls Health Canada 16 Feb.2012

### ミリプラチン(ミリプラ)動注療法による薬剤性肺障害

症例.69才男性.C型肝硬変があり、肝細胞癌(HCC)に対して様々な治療を行っていたが、HCCの増悪に対してミリプラチン動注療法(計102mg)を施行した。第8病日頃より、咳嗽・喀痰が出現し、抗菌薬で改善を認めず、CTでは両側肺野にびまん性のスリガラス状陰影を認め、PaO<sub>2</sub> 53 Torrと、著明な低酸素

メチルプレドニゾロン1g/day,3日間のパルス療法を開始した。呼吸状態は徐々に改善し、第24病日には認めなかったが、第147病日には、HCCの増悪で死亡した。感染による肺炎は否定的で、ミリプラチンによる薬剤性肺障害と考えられた。松浦知香ほか 肝臓 53:284,2012

## The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新横浜ソーククリニック)  
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)  
編集委員  
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)  
榎本 武(東京・えのもと小児科)  
川合 仁(京都・川合診療所)  
谷岡 賢一(京都・日本バプテスト病院小児科)  
福島 雅典(兵庫・臨床研究情報センター)  
松浦美喜雄(東京・白十字病院)  
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)  
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿器科)  
村井 直樹(福岡・福岡新水巻病院)  
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)  
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)  
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

### 編集協力者・アドバイザー

青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明  
阿部 和史 雨森 良彦 石井 明  
泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎  
大島 明 大津 史子 大西 昇  
岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一  
木村 健 久保田英幹 倉田 義之  
栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄  
坂上 章子 阪田久美子 清水 健一  
清水 裕幸 庄司 紘史 鈴木けい子  
瀬川 昌也 関 顕 高木 徹  
高木 宏子 高須 俊明 田口 博國  
丁 元鎮 塚本 泰 堂川 嘉久  
豊島協一郎 西端 義広 西村 嘉郎  
等 泰三 福井 直仁 福本真理子  
藤野 武彦 藤村 正哲 細田 真司  
増田寛次郎 松田 圭子 水野 正浩  
溝口とく子 宮城征四郎 村田 三郎  
矢尾板英夫 山本 敬 横山 正夫  
他8名

編集・発行 医薬品・治療研究会  
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4  
AMビル5階

担当 宮下郁子、田口里恵  
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円  
(送料込) 製薬企業 12,000円  
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863

郵便振替 00140-8-74435

※名義はいずれも、

医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17  
コモド上汐ビル902  
医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子  
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2012年6月28日発行 第27巻6号  
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

## 目次

シリーズ「医療の近接領域および社会科学におけるEBPの動向」

第2回:非行を犯した少年を少年司法制度で裁くことは再犯を減らすか	77
非限局性、非転移性直腸癌の治療	81
5-α還元酵素阻害剤(デュタステリド:アボルプ):高悪性度の前立腺癌を増加	86
CAPSULE	92

アジュバント化学療法	82	ジェチルスチルベストロール	85	フォリン酸	85
イリノテカン	82		89	フルオロウラシル	82
エストラジオール	88	ジドロテストステロン	88	プロトンポンプ阻害剤	92
エストロゲン	88	テガフル	82	放射線療法	81
オキサリプラチン	82	テストステロン	88	ミリプラチン	92
化学療法	81	デュタステリド	86		
カペシタビン	82	ドンペリドン	92		
向精神薬	18	フィナステリド	86		