

貧血を伴う肺癌患者に対する epoetin beta 週 1 回皮下投与の薬物動態及び薬効の検討

中川和彦¹・尾崎智博¹・佐藤太郎¹・宮崎昌樹¹・明石雄策¹・寺嶋応顕¹・藤阪保仁²・田村友秀²・福岡正博¹・西條長宏³

要旨 — **目的.** 肺癌貧血患者を対象に, epoetin beta (EPOCH) 54000 IU を投与し, 薬物動態パラメータを求め, 以前の低用量での試験成績と併せて比較検討した. **方法.** ヘモグロビン (Hb) 濃度 11.0 g/dl 以下の肺癌貧血患者 6 例に EPOCH 54000 IU を週 1 回 8 週間皮下投与した. 初回投与時の薬物動態パラメータを求め, 既報の EPOCH 9000 IU, 18000 IU 及び 36000 IU の試験成績と併せて, 用量との関係, 反復投与時のトラフ濃度と Hb 濃度及び血小板数の推移, 薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC) と Hb 濃度変化量との関係を検討した. **結果.** EPOCH 9000~36000 IU 投与後の血清中薬物濃度は用量依存的に増加したが, 54000 IU 群では 36000 IU 群とほぼ同程度であった. 一方, Hb 濃度は 18000 IU 以上の投与で用量依存的に増加した. 試験終了時にはトラフ濃度は開始レベルに回復した. **結論.** 18000 IU 以上の EPOCH 皮下投与で用量依存的な Hb 濃度増加効果が認められた. 反復投与による EPOCH の蓄積性は認められなかった. (肺癌. 2007;47:313-322)

索引用語 — 肺癌, 貧血, エポエチンベータ, 薬物動態, 薬力学

Epoetin Beta Subcutaneous Administration to Lung Cancer Patients with Anemia; Results of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Study

Kazuhiko Nakagawa¹; Tomohiro Ozaki¹; Taroh Satoh¹; Masaki Miyazaki¹; Yusaku Akashi¹; Masaaki Terashima¹; Yasuhito Fujisaka²; Tomohide Tamura²; Masahiro Fukuoka¹; Nagahiro Saijo³

ABSTRACT — **Objective.** To assess the pharmacokinetic parameters and hemoglobin (Hb) concentration associated with subcutaneous weekly administration of epoetin beta (EPOCH) 54,000 IU in anemic patients with lung cancer and to compare 54,000 IU dose with previous study doses of 9,000, 18,000 and 36,000 IU. **Methods.** EPOCH 54,000 IU was administered subcutaneously to 6 anemic patients with lung cancer (Hb concentration \leq 11.0 g/dl) once a week for 8 weeks. Pharmacokinetic parameters were determined following the first administration. Changes in trough concentration, Hb concentration, and platelet count were also determined for multiple doses. The relationship of pharmacokinetic parameters (C_{max} and AUC) with dose changes and changes in Hb concentration were studied with the previous study at a dose of 9,000, 18,000 and 36,000 IU. **Results.** Serum erythropoietin (EPO) concentrations increased dose-dependently after EPOCH administration at doses of 9,000, 18,000 and 36,000 IU. However, the EPO concentration after administration of EPOCH at 54,000 IU was close to that at 36,000 IU. Hb concentrations increased dose-dependently after EPOCH administration at doses of 18,000 IU and more. At completion of treatment, trough concen-

¹近畿大学医学部附属病院腫瘍内科; ²国立がんセンター中央病院内科; ³国立がんセンター東病院.

別刷請求先: 中川和彦, 近畿大学医学部附属病院腫瘍内科, 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (e-mail: nakagawa@med.kindai.ac.jp).

¹Department of Medical Oncology, Kinki University, School of Medicine, Japan; ²Division of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Japan; ³National Cancer Center Hospital East,

Japan.

Reprints: Kazuhiko Nakagawa, Department of Medical Oncology, Kinki University, School of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osakasayama City, Osaka 589-8511, Japan (e-mail: nakagawa@med.kindai.ac.jp).

Received November 9, 2006; accepted May 21, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

trations returned to baseline values. **Conclusion.** Subcutaneous EPOCH administration at doses of 18,000 IU or higher increased the Hb concentration and no accumulation of EPOCH was found with multiple dosing. (*JJLC*. 2007;47:313-322)
KEY WORDS — Lung cancer, Anemia, Epoetin beta, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

はじめに

貧血はがん患者において一般的に認められる血液学的所見で、通常ヘモグロビン (Hb) 濃度が 10.0 g/dl 未満に低下すると、頻脈、動悸、疲労感、めまい、呼吸困難などの臨床症状が認められ、患者の Quality of life (QOL) を著しく低下させる。がん患者の貧血の原因は、化学療法や放射線療法などによる骨髄抑制によるもの他に、がん細胞の骨髄浸潤、がん細胞による免疫システムの活性化を介した鉄利用障害、主に腎臓で産生され赤血球への分化・増殖促進作用を有するエリスロポエチン (EPO) の産生抑制や EPO に対する骨髄の反応性低下など、様々な要因が報告されている。² がん患者の貧血に対する治療法は、同種血輸血の他に、欧米では EPO 製剤の使用が認められ、多数の患者が EPO の治療を受け、輸血量の削減、QOL の改善などの恩恵を受けている。³ また、欧米においては、がん患者の貧血に対する EPO 製剤使用に関するガイドライン^{4,5} が作成され、EPO 製剤は、通常 1 週当たり 30000~40000 IU を皮下投与し、反応が不十分な患者に対しては週 1 回 60000 IU への増量を推奨している。一方、国内ではがん患者の貧血に対する使用は認められていないが、epoetin beta (EPOCH) による臨床試験が実施されている。第 II 相試験⁶ で、臨床推奨用量が週 1 回 36000 IU 皮下投与と決定され、次いで第 III 相試験⁷ において EPOCH 36000 IU 投与で Hb 濃度の増加が不十分な患者に対し 54000 IU への増量を検討し、EPOCH の優れた貧血改善効果が示され、臨床においても早期に使用できることが望まれている。

EPO は非臨床試験において EPO レセプターを介し消失することが報告⁸⁻¹⁰ されており、がん化学療法剤で骨

髄を強く抑制した場合、クリアランスが低下する¹⁰ ことが示されていることから、臨床においても、骨髄抑制が生じた状態で高用量の EPOCH を反復投与した場合、EPO が蓄積することが考えられた。Fujisaka らは、貧血を伴う肺癌患者に EPOCH 9000 IU, 18000 IU または 36000 IU を皮下投与し、その薬物動態は線形で、連続投与による蓄積性は認められなかったと報告¹¹ している。

そこで今回我々は、反応が不十分な患者に対して投与される高用量の 54000 IU 週 1 回皮下投与時の薬物動態パラメータ、トラフ濃度及び Hb 濃度を求め、前述の Fujisaka らの試験成績¹¹ と併せて比較検討したので報告する。

対象と方法

Fujisaka らが実施した方法¹¹ に準じ実施した。

対象

Hb 濃度 11.0 g/dl 以下の貧血を呈し、鉄欠乏状態でなく (MCV 80 μm^3 以上または鉄飽和度 15% 以上)、肝腎機能が保持されている 20 歳以上 80 歳未満の肺癌患者とした。なお、EPOCH 初回投与 7 日前から初回投与 4 日後の採血までの期間に化学療法・放射線療法の実施予定がなく、かつ初回投与 4 日後の採血から、6 回目投与前までに 1 回以上の化学療法を施行予定のある患者とした。

方法

EPOCH 54000 IU を週 1 回 8 週間皮下投与した。なお、Hb 濃度が 14.0 g/dl 以上に増加した場合は EPOCH の投与を中止した。輸血は EPOCH 初回投与 4 日目まで使用しないものとした。原則として経口鉄剤 (鉄として 1 日量 100~200 mg 程度) を連日投与することとした。

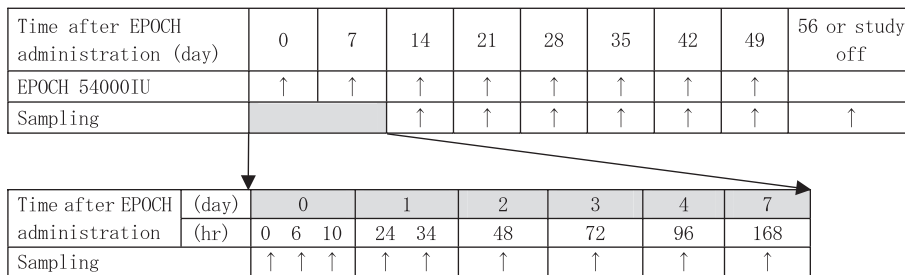


Figure 1. EPOCH administration and sampling time.

Table 1. Patients' Characteristics

Characteristics	Dose Number	Total 21	9000 IU 3	18000 IU 6	36000 IU 6	54000 IU 6
Sex	Male	12	1	3	4	4
	Female	9	2	3	2	2
Age (years)	Median	68	78	70	68	64
	Range	30-79	53-78	54-75	30-71	54-79
Histology	SCLC	10	3	4	3	0
	LCLC	1	0	1	0	0
	SqLC	2	0	0	0	2
	AdLC	8	0	1	3	4
SCLC type	LD	4	2	1	1	0
	ED	6	1	3	2	0
Stage	IIIA	6	2	1	2	1
	IIIB	2	1	0	1	0
	IV	13	0	5	3	5
Primary/Relapse	Primary	15	2	4	4	5
	Relapse	6	1	2	2	1
ECOG performance status	0	4	1	1	1	1
	1	16	2	5	5	4
	3	1	0	0	0	1
Radiation	(-)	13	2	5	5	1
	(+)	8	1	1	1	5
Hemoglobin (g/dl)	Median	9.6	9.6	9.3	9.9	9.7
	Range	6.8-11.5	6.8-11.0	7.5-10.3	7.1-11.4	8.8-11.5
Fe (µg/dl)	Median	69.0	135	58.0	73.5	55.5
	Range	17-154	45-154	37-148	17-106	25-107
Ferritin (ng/ml)	Median	284	747	224	399	278
	Range	68-786	68-786	100-510	80-609	102-381
Serum endogenous erythropoietin (mIU/ml)	Median	59.9	40.3	56.2	67.2	64.1
	Range	23.6-301	26.9-301	23.6-158	41.5-74.1	23.6-110

Abbreviations: SCLC: Small Cell Lung Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LCLC: Large Cell Lung Cancer; SqLC: Squamous Cell Lung Cancer; AdLC: Adenocarcinoma of the Lung; LD: Limited Disease; ED: Extended Disease.

薬物動態

薬物動態を求めめるために EPOCH 初回投与前、初回投与 6, 10, 24, 34, 48, 72, 96, 168 時間後及び 2~8 回目投与前に採血した (Figure 1)。採血後検体を約 30 分間室温で放置した後、4℃、3000 回転で 10 分間遠心分離し、得られた血清は、分析開始時まで遮光下約 -20℃ 以下で凍結保存した。血清中 EPO 濃度はすべて中外製薬株式会社で radioimmunoassay 法により測定した。定量範囲は 6~384 mIU/ml、測定内再現性及び真度は 2.7~6.3% 及び -22.1~-5.5%、測定間再現性及び真度は 2.4~7.6% 及び -18.1~3.0% であった。

薬物動態パラメータは、モデルに依存しない解析方法で、血清中 EPO 濃度から EPOCH 投与前の血清中 EPO 濃度を引いた値 (以下、血清中薬物濃度) を用い、Win-

Nonlin (Pharsight Inc., Cary, NC, Ver 3.3) により、初回投与後の最高血清中薬物濃度 (C_{max})、血清中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last} , AUC_{inf})、平均滞留時間 (MRT)、最高血清中薬物濃度到達時間 (T_{max}) 及び消失半減期 ($T_{1/2}$) を算出した。

薬力学

薬力学として Hb 濃度の推移、薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf}) と最終観察時の Hb 濃度変化量との関係を散布図により検討した。

安全性

安全性については、各投与群における因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現頻度を集計しまとめ、重症度は National Cancer Institutes Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Ver. 2.0 に基づき評価した。

統計的手法

C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf} の用量依存的な増加の検討は Jonckheere-Terpstra の検定を用いた。薬物動態パラメータの用量間の相違の検討は Wilcoxon の順位和検定を用いた。 $T_{1/2}$ 及び T_{max} については一元配置分散

分析を用いた。 C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf} と最終観察時の Hb 濃度変化量との関係は Pearson の積率相関係数により検討した。有意水準は Jonckheere-Terpstra の検定は片側 5%, それ以外は両側 5% とした。

結果

1. 患者の内訳

肺癌患者 6 例が登録され, EPOCH 54000 IU の投与をした。既報告の EPOCH 9000 IU, 18000 IU 及び 36000 IU を投与された 15 例とともに患者背景を Table 1 に示す。原疾患において小細胞肺癌は 54000 IU 群で 0/6 例であったの対し, 9000 IU 群で 3/3 例, 18000 IU 群で 4/6 例及び 36000 IU 群で 3/6 例であった。また, 放射線治療歴において治療歴ありが 54000 IU 群で 5/6 例であったのに対し, 9000 IU 群で 1/3 例, 18000 IU 群及び 36000 IU 群で各々 1/6 例であった。これ以外の項目では 54000 IU 群と 9000~36000 IU 群との間に差は認められなかった。

薬物動態, Hb 濃度の解析及び安全性の評価は, 54000 IU 群は 6 例, 9000~36000 IU 群は 15 例で行った。

中止例は 54000 IU 群で 4 例に対し, 9000~36000 IU 群では 5 例であった。中止理由は Hb 濃度 14.0 g/dl 以上

Table 2. Type of Chemotherapy During EPOCH Administration

Chemotherapy	Number
Cisplatin + Etoposide	3
Cisplatin + Irinotecan	3
Cisplatin + Irinotecan ⇄ Cisplatin + Etoposide	3
Carboplatin + Gemcitabine	1
Carboplatin + Paclitaxel	3
Gemcitabine	2
Gemcitabine + Vinorelbine	1
Paclitaxel	2
Amrubicin	1
Nothing	2*

*: One patient of disease aggravation and 1 patient of hemoglobin level over 14 g/dl.
 ⇄: Alternately QW.

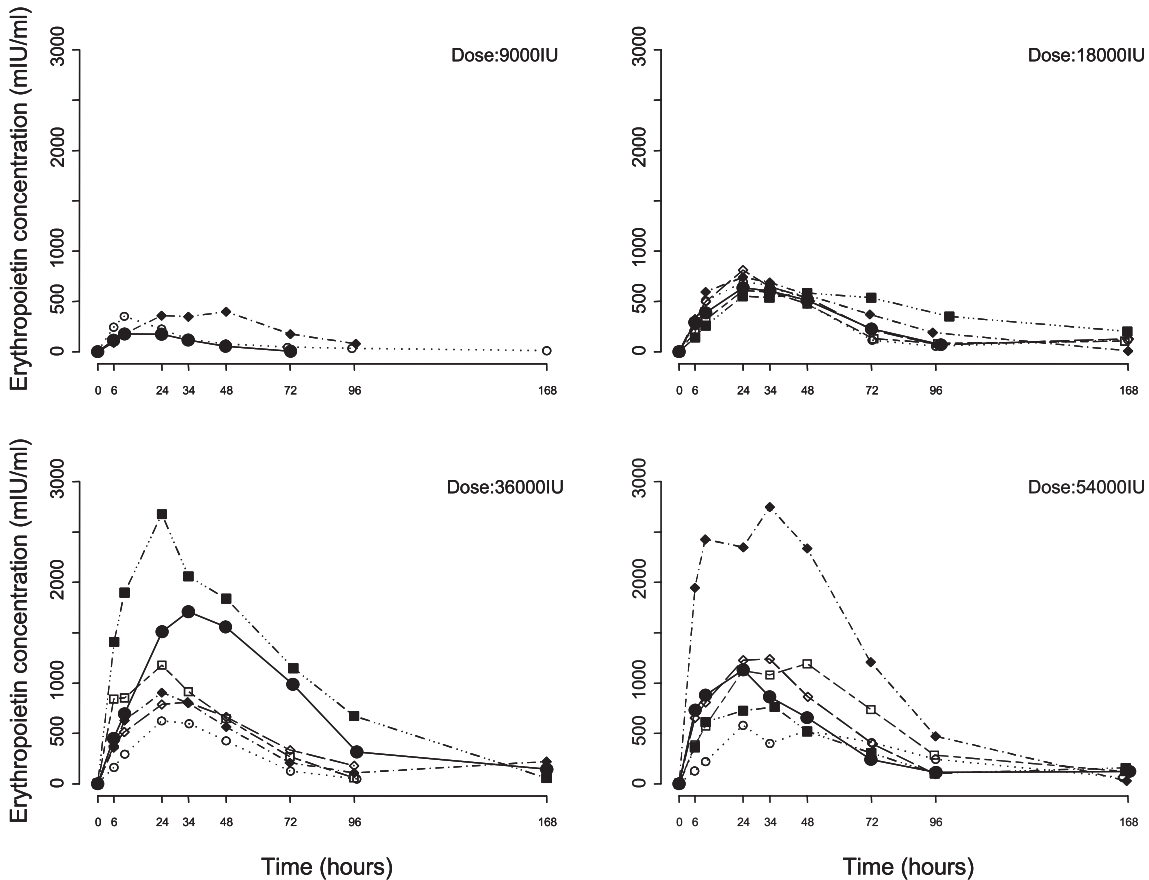


Figure 2. Time-course of serum drug concentrations in each dose group following first dose.

Table 3. Summary of Descriptive Statistics for Pharmacokinetic Parameters Following the First Dose

Parameter (unit)	9000 IU	18000 IU	36000 IU	54000 IU
n	3	6	6	6
C_{max} (mIU/ml)	308 ± 117	678 ± 86.7	1316 ± 766	1274 ± 767
AUC_{last} (hr · mIU/ml)	14289 ± 8360	46458 ± 10780	81800 ± 56592	85313 ± 53120
AUC_{inf} (hr · mIU/ml)	15300 ± 9524	54574 ± 16265	88501 ± 55687	91647 ± 50482
T_{max} (hr)	22.7 ± 22.0	28.0 ± 9.74	27.3 ± 5.07	33.3 ± 8.91
$T_{1/2}$ (hr)	24.5 ± 18.1	43.6 ± 22.0	30.4 ± 22.1	38.2 ± 22.1

Mean ± SD

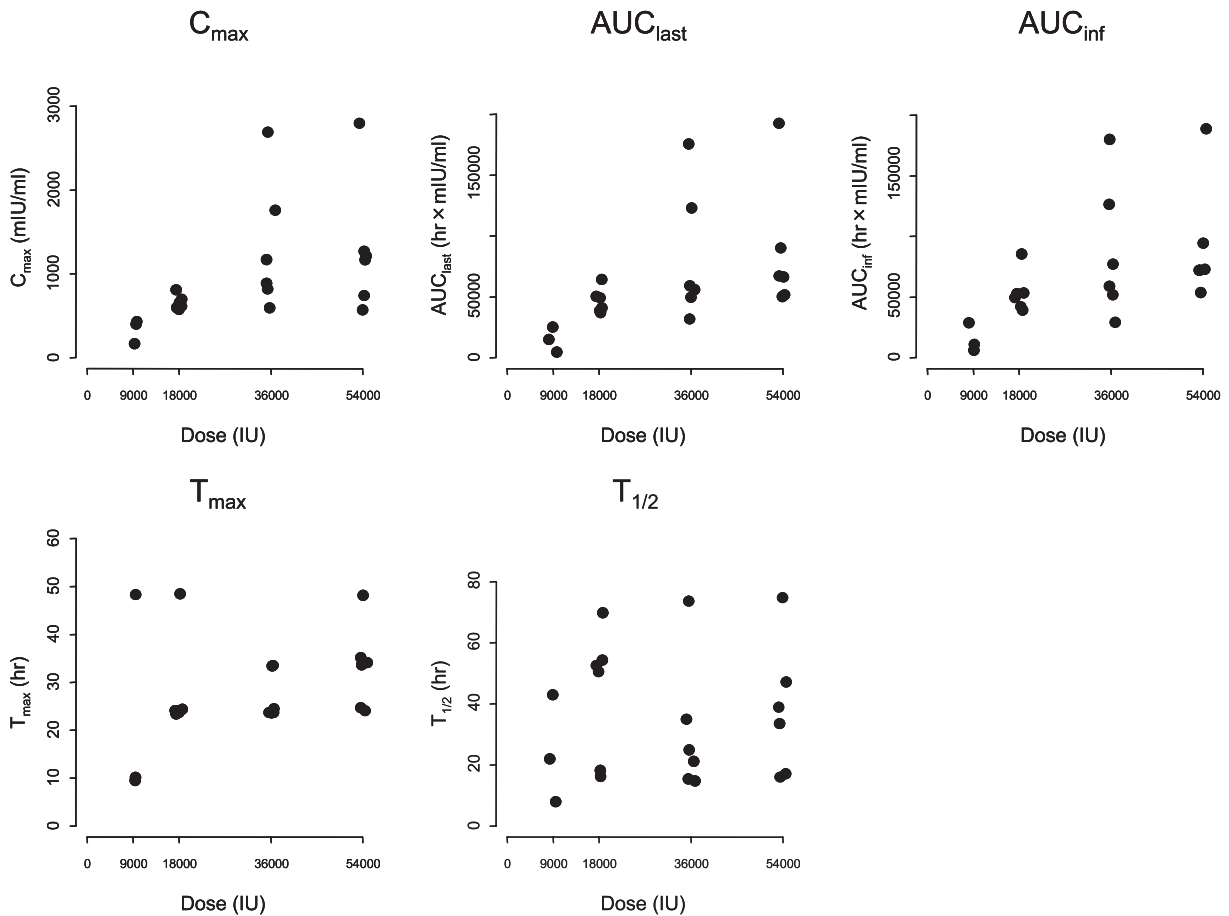


Figure 3. Dose relationships for pharmacokinetic parameters.

が 54000 IU 群で 2 例に対し、36000 IU 群で 1 例、患者希望によるものが 54000 IU 群で 1 例に対し、9000 IU 群で 1 例、原疾患の増悪によるものが 54000 IU 群で 1 例に対し、18000 IU 群で 1 例、36000 IU 群で 1 例、副作用によるものが 36000 IU 群で 1 例であった。Hb 濃度 14.0 g/dl 以上による中止例は 54000 IU 群で 2 例、36000 IU 群で 1 例と、高用量ほど増加したが、これ以外の中止理由では、用量による増加は認められなかった。

試験期間中に実施された化学療法 (Table 2) は、plati-

num 系薬剤を含むものが大部分であった。Hb 濃度 14 g/dl 以上により中止した 54000 IU 群の 1 例と原疾患の増悪により中止した 36000 IU 群の 1 例では、試験期間中に化学療法が施行されなかった。

2. 血清中薬物濃度

患者ごとの血清中薬物濃度の推移を Figure 2 に示す。EPOCH 皮下投与後血清中薬物濃度は徐々に上昇し、54000 IU 群の T_{max} の平均は 33.3 時間であったが、9000~36000 IU 群では 22.7~28.0 時間であった。9000~

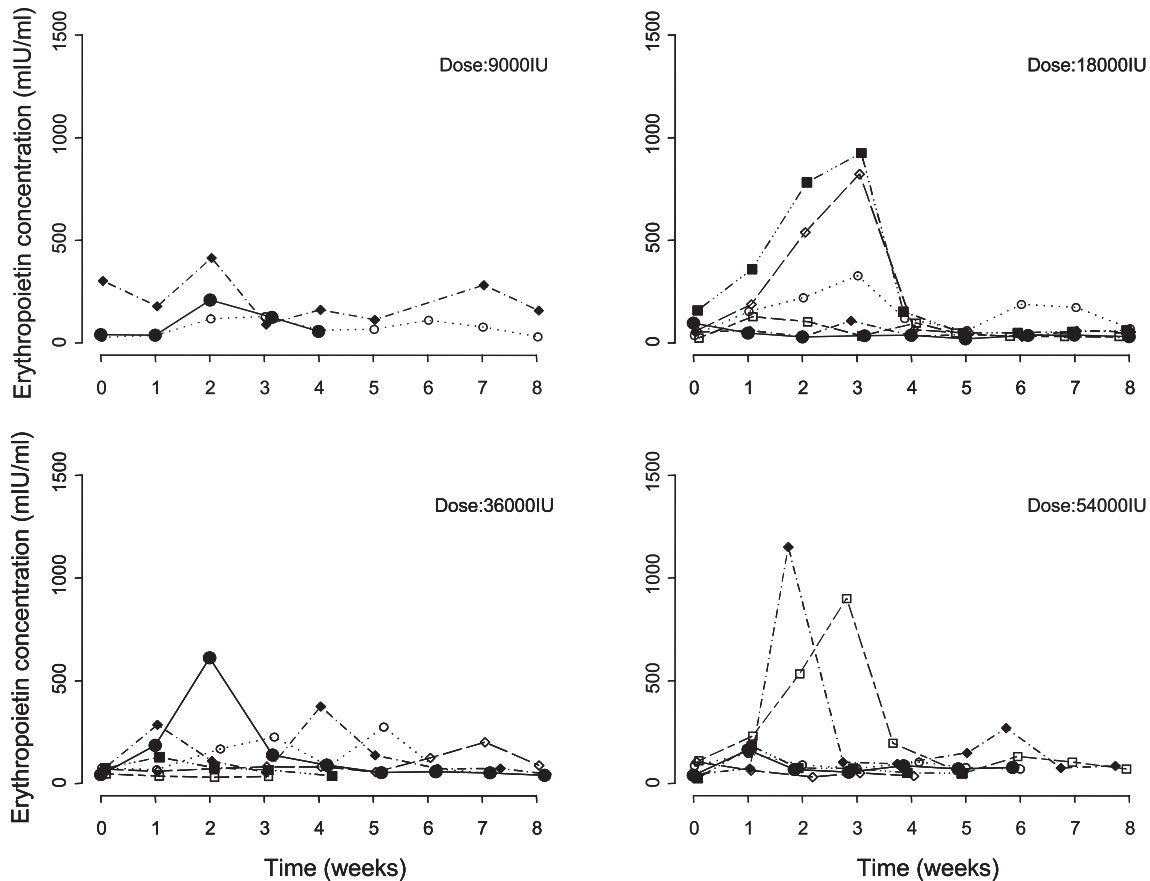


Figure 4. Time-course of trough concentrations in each dose group.

36000 IU 群では用量の増加に伴い血清中薬物濃度は高く推移したが、54000 IU 群の推移は 36000 IU 群と同程度であった。

3. 薬物動態パラメータ

血清中薬物濃度から求めた薬物動態パラメータの要約統計量を Table 3 に示す。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の算術平均値は、用量に応じて増加する傾向を示したが (C_{max} : p < 0.001, AUC_{last} : p < 0.001, AUC_{inf} : p < 0.001), 54000 IU 群の C_{max} 及び AUC_{inf} の算術平均値は、36000 IU 群と同程度であった (C_{max} : p = 1.00, AUC_{last} : p = 0.697, AUC_{inf} : p = 0.815)。T_{1/2} の平均値は 54000 IU 群と 9000~36000 IU 群とで、ほぼ一定と考えられた (p = 0.576)。T_{max} は投与群間において統計的有意差はなかった (p = 0.553)。薬物パラメータの散布図を Figure 3 に示す。36000 IU 群以上で、C_{max}、AUC のばらつきは大きかった。

4. 血清中 EPO トラフ濃度推移

患者ごとの血清中 EPO トラフ濃度 (以下、トラフ濃度) の推移を Figure 4 に示す。多くの患者では、がん化学療法実施後にトラフ濃度が一過性に上昇したが、特に

明らかなトラフ濃度の上昇が認められたのは、54000 IU 群で 2 例に対し、18000 IU 群で 2 例、36000 IU 群で 1 例であった。これら 5 例のトラフ濃度推移と血小板数、Hb 濃度の関係を Figure 5 に示す。54000 IU 群の 1 例を除いた 4 例でトラフ濃度上昇時に血小板減少及び Hb 濃度の軽度の低下が認められた。しかし、試験終了時点では、他の患者を含め開始前の値に戻っており、反復投与によるトラフ濃度の上昇は認められず、蓄積性はないものと考えられた。

5. 薬力学的作用

平均 Hb 濃度推移を Figure 6 に示す。54000 IU 群では投与後初期より Hb 濃度は徐々に増加したが、9000 IU 群では Hb 濃度の増加は認められず、18000 IU 群では投与 4 週後から、36000 IU 群では 54000 IU 群と同様に投与後初期から徐々に増加した。最終観察時の Hb 濃度変化量の平均値 (標準偏差) は、54000 IU 群で 3.88 g/dl (1.33) に対し、9000 IU 群で -0.37 g/dl (1.26)、18000 IU 群で 2.15 g/dl (1.36) 及び 36000 IU 群で 2.82 g/dl (2.17) と、用量依存的な増加が認められた。

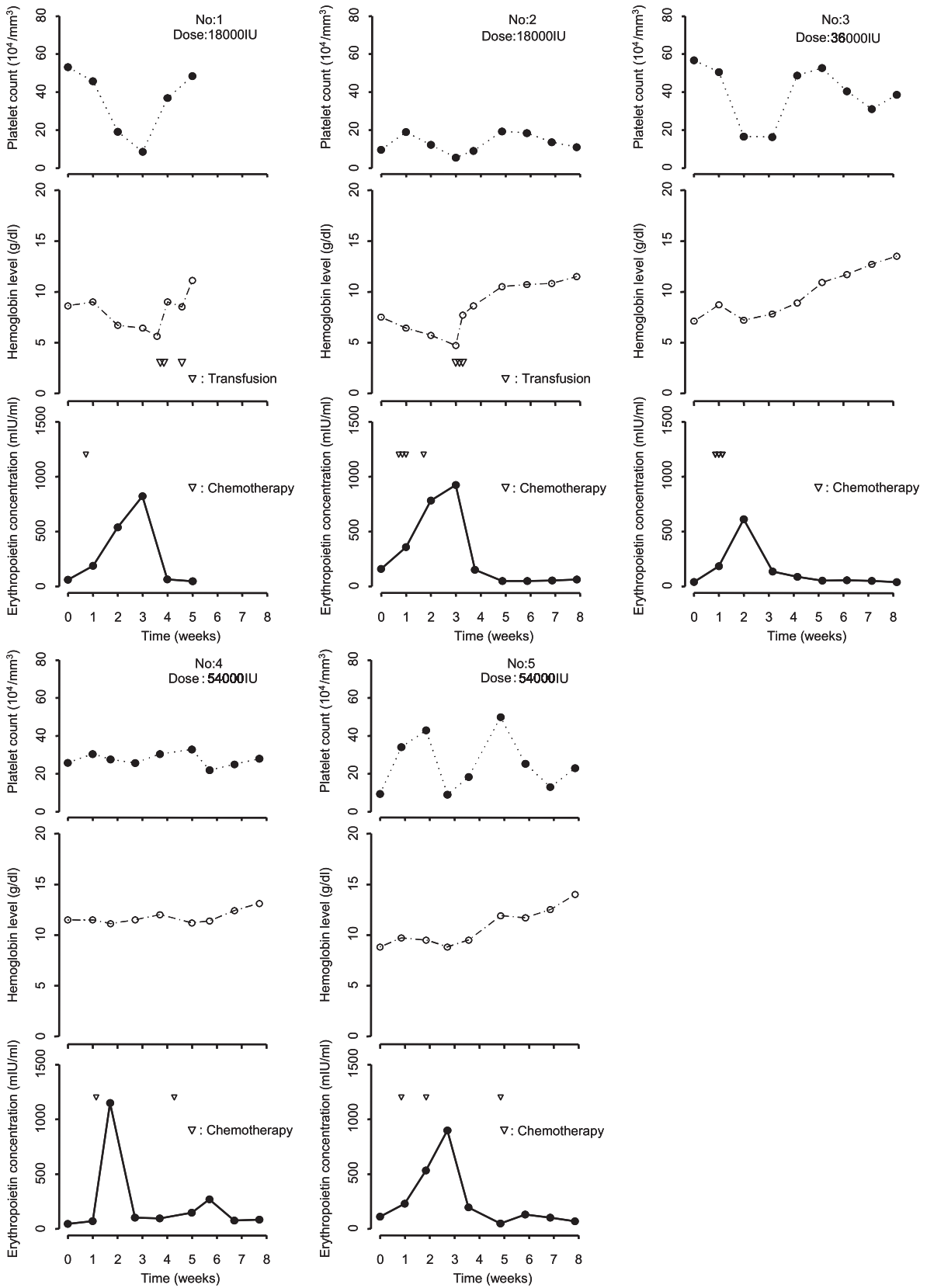


Figure 5. Time-course of erythropoietin trough concentrations, hemoglobin levels, and platelet counts in 5 patients with extremely high trough concentrations.

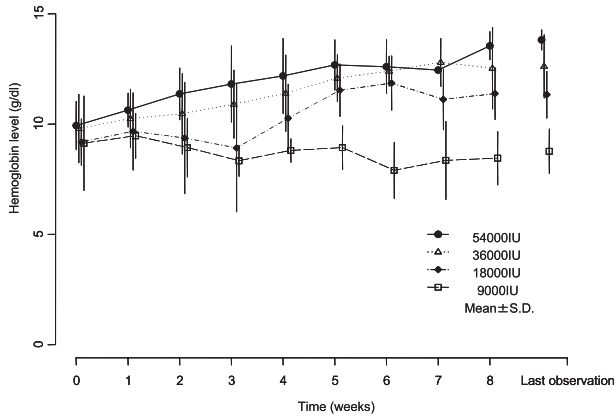


Figure 6. Time-course of mean hemoglobin levels in each dose group.

6. 薬効と薬物動態パラメータとの関係

薬効としてのHb濃度変化量と薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) との関係を検討した. 全例での C_{max} , AUC_{last} 及び AUC_{inf} と Hb 濃度変化量との相関係数は, それぞれ 0.219 ($p=0.339$), 0.271 ($p=0.234$), 0.310 ($p=0.171$) であり, これら薬物動態パラメータと Hb 濃度変化量との間には相関は認められなかった. Figure 7 に Hb 濃度変化量と AUC_{inf} の散布図を示す.

7. 安全性

副作用は 54000 IU 群 2 例 (3 件) 発現したのに対し, 9000 IU 群 1 例 (4 件), 18000 IU 群 1 例 (1 件) 及び 36000 IU 群 4 例 (16 件) であった. 副作用の一覧を Table 4 に示す. 事象別の発現頻度は, 頭痛が 54000 IU 群で 1 例に対し, 9000 IU 群及び 36000 IU 群でそれぞれ 1 例, 高血圧が 54000 IU 群で 1 例に対し, 9000 IU 群で 1 例に認められた. その他, 54000 IU 群には発現しなかったが, 9000 IU 及び 36000 IU で各 1 例の血中カリウム増加が認められた. これ以外は, すべて 1 例の発現であり, 明らかな用量依存性が認められた副作用はなかった.

NCI-CTC による Grade 3 以上の副作用は 54000 IU 群で高血圧 1 例が認められたが, 9000 IU 群で高血圧 1 例及び 36000 IU 群で回転性眩暈 1 例の Grade 3 以上の副作用を認めた.

なお, 重篤な有害事象は, 54000 IU 群で嚥下障害が 1 例に認められたが, 原疾患の影響と考えられ, 因果関係は否定された. また, 36000 IU 群で回転性眩暈が報告され EPOCH との因果関係は否定されず, EPOCH 中止, 約 5 週後に消失した. 試験期間中の死亡例は認められなかった.

トラフ濃度が明らかに高値を示した 54000 IU 群 2 例, 18000 IU 群 2 例及び 36000 IU 群 1 例において, 副作用は認められなかった. また, 抗 EPOCH 抗体はすべての患

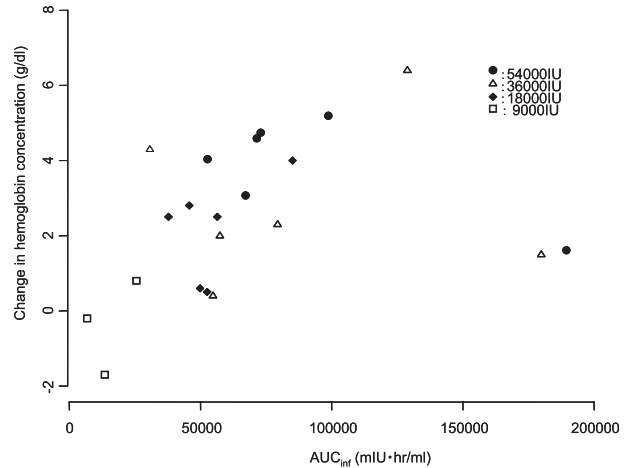


Figure 7. Relationship between change in hemoglobin concentration and AUC_{inf} .

者で陰性であった.

考 察

本邦でのがん患者の貧血への EPO 製剤は承認されていないが, 臨床試験が実施され, EPOCH のがん患者の貧血に対する推奨用量は, 36000 IU であることが示されている.⁶ さらに, 36000 IU 投与で十分な効果が得られない患者に対して, 54000 IU への増量も検討されている.⁷ 我々は, がん患者の貧血における EPOCH 54000 IU 皮下投与時の薬物動態を調べ, Fujisaka らの EPOCH 9000 IU, 18000 IU 及び 36000 IU の結果¹¹ と併せて比較検討した.

がん患者の貧血に EPOCH を皮下投与した場合の薬物動態は, 9000~36000 IU の範囲では C_{max} 及び AUC は, 用量に伴い増加したが, 54000 IU 投与後の C_{max} 及び AUC の分布は 36000 IU 投与時と同程度の分布であった.

EPOCH 投与後の $T_{1/2}$ は用量に係わらずほぼ一定であることから, EPOCH を高用量投与した場合, 消失相にはあまり影響せず, 吸収相に影響を受け, 生物学的利用能が低下した可能性が考えられる. また, EPO は高分子製剤であり, 高分子製剤の皮下投与後の吸収はリンパ系の関与が大きくなることが知られていることから,¹² EPOCH の用量とリンパを介する吸収の係わりの検討が必要であろう.

一方, Hb 濃度は EPOCH 用量依存的な増加を示した. そこで EPOCH 初回投与後の C_{max} 及び AUC と Hb 濃度変化量との関係を検討したが, これらの間に相関関係は認められなかった. これは, C_{max} 及び AUC が高値を示すが, Hb 濃度は増加しない患者が 2 例存在したため

Table 4. Treatment Related Adverse Events

Number (events)	9000 IU	18000 IU	36000 IU	54000 IU
	1 (4)	1 (1)	4 (16)	2 (3)
Headache	1		1	1
Hypertension	1 *			1 *
Hyperkalemia	1		1	
Urine urobilin positive				1
Insomnia		1		
Rotary vertigo			1 *	
Cardiomegaly	1			
Hyperventilation			1	
Diarrhea			1	
Constipation			1	
Nausea			1	
Vomiting			1	
Rash			1	
Neck pain			1	
Fatigue			1	
Mouth dryness			1	
Increased aspartate aminotransferase			1	
Increased bilirubin			1	
Hyponatremia			1	
Increased phosphorus			1	

* : Grade 3.

と考えられた。この2例を除くと、9000～54000 IUの用量範囲では、EPOCH薬物動態パラメータとHb濃度変化量との間には、比例または最大効果モデルに従うような関係が存在する可能性が示唆された。しかし、この2例に関して、背景及び投与前の臨床検査値で他の患者と選別できる明らかな要因を特定することはできなかった。EPOCHの高用量投与時の薬物動態と薬効の関係を含め、これらの現象について、今後さらなる検討が必要であろう。

EPOCHの週1回反復投与時のトラフ濃度から蓄積性を検討した。54000 IU投与でも36000 IU以下の用量と同様にトラフ濃度は試験終了時点にはEPOCH投与開始時の値に復しており、また、消失半減期からも蓄積性はほとんどないと判断された。しかし、一時的に明らかなトラフ濃度の上昇を認める患者があり、その時期に血小板減少と軽度のHb濃度の低下を伴っていた。この現象は、化学療法剤の種類に無関係であった。EPOは主として骨髄で代謝されると考えられている。¹³ 非臨床試験ではがん化学療法実施により強い骨髄抑制を誘発すると血清中EPO濃度が上昇するという報告がある。¹⁰ また、臨床では、がん患者で化学療法後に血清中EPO濃度が上昇し、これは骨髄抑制によるという報告^{14,15}がある。これらのことから、がん化学療法後のトラフ濃度の上昇は、EPOの消失を担う骨髄の抑制に起因する可能性が考えられた。

なお、放射線治療歴のある患者が多かった高用量群でも、用量依存的なHb濃度増加効果が認められたことから、放射線による前治療の影響は少ないと考えられた。

結 語

貧血を伴うがん患者にEPOCH週1回皮下投与すると、 C_{max} 及びAUCは9000～36000 IUの範囲では用量に応じて増加したが、54000 IU群では36000 IU群と同程度であった。Hb濃度は用量に依存して増加した。薬物動態と薬効の関係は、本試験において明確に示されなかったが、推奨用量36000 IUで十分なHb濃度増加効果を示さない患者に対して54000 IUに増量すると、効果発現が期待できる可能性が示唆された。また、EPOCHを54000 IUまで増量しても、がん化学療法施行中に週1回の皮下投与では薬物の蓄積性はないと考えられた。

安全性に関しては、明らかな用量依存性を示す副作用は認められなかった。

REFERENCES

1. マリリン・ドッド, 貧血. 大西和子, 監訳. がん治療の副作用対策—化学療法と放射線療法の副作用対策. 東京: 照林社; 1998:159-160.
2. Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica*. 2002;87:1209-1221.

3. Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
4. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol.* 2002;20:4083-4107.
5. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2201-2216.
6. Morishima Y, Ogura M, Yoneda S, et al. Once-weekly epoetin-beta improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy-induced anemia: A randomized, double-blind, dose-finding study. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:655-661.
7. 南 博信, 徳田 裕, 藤原康弘, 他. がん治療に伴う貧血患者に対する epoetin beta 皮下投与の検討. 第4回日本臨床腫瘍学会総会プログラム・抄録集. 2006:203.
8. Beckman DL, Lin LL, Quinones ME, et al. Activation of the erythropoietin receptor is not required for internalization of bound erythropoietin. *Blood.* 1999;94:2667-2675.
9. Kato M, Kamiyama H, Okazaki A, et al. Mechanism for the nonlinear pharmacokinetics of erythropoietin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:520-527.
10. Chapel S, Veng-Pedersen P, Hohl RJ, et al. Changes in erythropoietin pharmacokinetics following busulfan-induced bone marrow ablation in sheep: evidence for bone marrow as a major erythropoietin elimination pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:820-824.
11. Fujisaka Y, Tamura T, Ohe Y, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of weekly epoetin beta in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:477-482.
12. Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci.* 2004;93:2184-2204.
13. Jelkmann W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur J Haematol.* 2002;69:265-274.
14. Sawabe Y, Takiguchi Y, Kikuno K, et al. Changes in levels of serum erythropoietin, serum iron and unsaturated iron binding capacity during chemotherapy for lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28:182-186.
15. Piroso E, Erslev AJ, Caro J. Inappropriate increase in erythropoietin titers during chemotherapy. *Am J Hematol.* 1989;32:248-254.