

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤 阪 保 仁	主 査 教 授 花 房 俊 昭
	副 査 教 授 朝 日 通 雄
	副 査 教 授 勝 間 田 敬 弘
	副 査 教 授 樋 口 和 秀
	副 査 教 授 谷 川 允 彦
主論文題名 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Weekly Epoetin Beta in Lung Cancer Patients (肺癌患者に対するエポエチンベータ週 1 回投与の薬物動態及び薬効の検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《背景》</p> <p>貧血はがん患者において一般的に認められ、通常ヘモグロビン(Hb)濃度が 10.0 g/dl 未満に低下すると患者の 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、エリスロポエチン(EPO)の産生抑制、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。がん患者の貧血に対する治療法として、同種血輸血の他に、欧米では EPO 製剤の使用が認められ、輸血量の削減、QOL の改善などに貢献している。また欧米のガイドラインでは、がん患者の貧血に対する EPO 製剤は、通常 1 週当たり 30,000~40,000 IU を皮下投与が推奨されている。一方、国内ではがん患者の貧血に対する EPO 製剤の使用が認められていないばかりか、このような高用量を投与された EPO 製剤の薬物動態は検討されていない。</p> <p>本研究では化学療法施行中の貧血を伴う肺癌患者に、遺伝子組み換え技術を用いて量産したヒト EPO である epoetin beta 9,000~36,000IU を皮下投与した場合の、初回投与時の薬物動態特性と週 1 回反復投与した場合のトラフ濃度の推移及びヘモグロビン濃度の推移、ならびに安全性を検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>Hb 濃度 11.0 g/dl 以下の化学療法施行中の肺癌貧血患者 15 名に、epoetin beta を 9,000IU(3 名)、18,000IU(6 名)または 36000IU(6 名)週 1 回で 8 週間皮下投与した。Epoetin beta の初回投与後の薬物動態パラメータ(Cmax、AUCinf、T1/2)を求め、投与量と薬物動態パラメータの関係から薬物動態の線形性を検討した。さらに、週 1 回反復投与した場合のトラフ濃度の推移及びヘモグロビン濃度の推移を検討した。</p>	

## 《結果》

### 1. Epoetin beta の初回投与後の薬物動態パラメータ

全対象者における epoetin beta 投与前の血清中 EPO 濃度は、平均値 77.3mIU/mL、中央値 59.9 mIU/mL、最小値 23.6 mIU/mL、最大値 301 mIU/mL であった。

Epoetin beta 9,000、18,000 または 36,000IU 投与した場合の C<sub>max</sub> は、それぞれ 308±117 mIU/mL(mean±SD)、678±86.7 mIU/mL、1316±766 mIU/mL であり、AUC<sub>inf</sub> はそれぞれ 15300±9524 hr・mIU/mL、54574±16265 hr・mIU/mL、88501±55687 hr・mIU/mL で、投与量に対しほぼ比例的に増加した。また、T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 24.5±18.1 hr、43.6±22.0 hr、30.4±22.1 hr であった。

### 2. トラフ濃度の推移

Epoetin beta の連続投与により EPO 濃度が上昇していく傾向は認められなかった。一時的にトラフ濃度が高度を示した 3 名においては、同時期に血小板減少を認めた。

### 3. Hb 濃度の推移

9,000 IU 投与群では、Hb 濃度の変化は認めなかったが、18,000 IU および 36,000 IU 投与群では Hb 濃度が増加傾向を示し、8 週後の平均 Hb 変化量は、投与群別に、それぞれ -0.37±1.26 g/dL、2.15±1.36 g/dL、2.82±2.17 g/dL であった。

### 4. 安全性

副作用は、15 名中 6 名 (40.0%) に計 21 件発現したが、十分対処可能であった。各投与群における副作用の発現頻度は、9,000 IU 群 1/3 名 (33.3%) 4 件、18,000 IU 群 1/6 名 (16.7%) 1 件、36,000 IU 群 4/6 名 (66.7%) 16 件であった。頭痛及び血清カリウムの増加が 2/15 名 (13.3%) に認められた。明らかな用量依存性が認められた副作用はなかった。Grade 3 の副作用は、9,000 IU 群の高血圧、36,000 IU 群の回転性眩暈であった。

## 《考察》

化学療法施行中の貧血を伴う肺癌患者に、遺伝子組み換え技術を用いて量産したヒト EPO である epoetin beta 9,000~36,000IU を皮下投与し、初回投与時の薬物動態特性と週 1 回反復投与した場合のトラフ濃度の推移及びヘモグロビン濃度の推移、ならびに安全性を検討した。癌患者の血清中 EPO 濃度は健康成人と比較して高値が報告されているが、本試験においても epoetin beta 投与前の血清中 EPO 濃度は健康成人より高値を示した。さらに、腎性貧血患者の epoetin beta 投与前の血清中 EPO 濃度よりも高値であった。これらのことから、癌患者では血清中 EPO 濃度は健康成人や腎性貧血患者に比べ高値を示すものと考えられた。また、薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub>・AUC<sub>inf</sub> ともに用量依存的に増加し、がん患者に対して 9,000~36,000 IU の用量範囲の epoetin beta を皮下投与した時の薬物動態は、ほぼ線形であると考えられ、蓄積性も認められなかった。一方、血小板数等が極度に減少する時期に EPO トラフ濃度が極端な高値を示す患者が存在した。この結果は、busulfan により骨髄破壊を誘発すると血清中 EPO 濃度が上昇するという報告と一致することから、骨髄抑制による二次的な EPO 高値と考えられる。EPO は骨髄において消失するが、化学療法等により骨髄に強いダメージが加えられると、EPO の消失が抑制され血中の EPO 濃度が上昇することが考えられる。安全性に関しては、明らかな用量依存性が認められる副作用は認められなかった。以上のことから、化学療法施行中の貧血を伴う癌患者において epoetin beta の 18,000IU または 36,000IU 週 1 回皮下投与は、貧血改善効果が期待できるとともに安全に施行し得る治療法と考えられた。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	藤 阪 保 仁
論文審査担当者		主 査 教 授	花 房 俊 昭
		副 査 教 授	朝 日 通 雄
		副 査 教 授	勝 間 田 敬 弘
		副 査 教 授	樋 口 和 秀
		副 査 教 授	谷 川 允 彦
主論文題名 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Weekly Epoetin Beta in Lung Cancer Patients (肺癌患者に対するエポエチンベータ週 1 回投与の薬物動態及び薬効の検討)			
論文審査結果の要旨			
<p>貧血はがん患者において一般的に認められ、Quality of life (QOL) を著しく低下させる。このため、欧米ではすでにごん患者の貧血に対するエリスロポエチン (EPO) 製剤のガイドラインが作成され臨床応用されている。しかしながら、本邦ではがん患者の貧血に対する EPO 製剤の使用が認められていないばかりか、薬物動態の検討も十分に行われていない。</p> <p>本研究は、ヒト EPO である epoetin beta 9,000~36,000IU を週 1 回皮下投与した場合の、初回投与時の薬物動態特性と週 1 回反復投与した場合のトラフ濃度推移及びヘモグロビン濃度の推移と安全性を検討したものである。</p> <p>申請者は本研究において</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 化学療法中の癌患者では血清中 EPO 濃度は健康成人や腎性貧血患者に比べ高値を示すこと。</li> <li>(2) 9,000~36,000 IU の用量範囲の epoetin beta を週 1 回皮下投与した時の薬物動態は、ほぼ線形であること。</li> <li>(3) epoetin beta の週 1 回皮下投与を毎週施行しても蓄積性は生じないこと。</li> <li>(4) epoetin beta の 18,000IU または 36,000IU の投与でヘモグロビン濃度が治療前より有意に上昇したこと。</li> <li>(5) 明らかな用量依存性が認められる副作用は認められなかったこと。 などを明らかにしている。</li> </ol> <p>これらの検討結果から、化学療法による貧血を伴う癌患者において、epoetin beta の 18,000IU または 36,000IU 週 1 回皮下投与は安全に貧血を改善する効果が期待できると示唆された。今後は、第 3 相試験にてその有用性を prospective に検討することが望まれる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Japanese Journal of Clinical Oncology 36(8): 477-482, 2006</p>			