

---

# C.E.R.A.の造血及び鉄代謝に与える影響

佐々木雄亮、野口真理子、大森由紀、倉澤光江、萬 啓悟、下中 靖、

生田克哉<sup>\*</sup>、高後 裕<sup>\*</sup>

中外製薬株式会社育薬研究部、

旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>\*</sup>

## Effects of C.E.R.A. on Erythropoiesis and Iron Metabolism

Yusuke Sasaki, Mariko Noguchi, Yuki Omori, Mitsue Kurasawa,  
Keigo Yorozu, Yasushi Shimonaka, Katsuya Ikuta<sup>\*</sup>, Yutaka Kohgo<sup>\*</sup>

Product Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology,

Department of Medicine, Asahikawa Medical College<sup>\*</sup>

### <緒言>

エポエチン ベータ ペゴル (Continuous Erythropoietin Receptor Activator, C.E.R.A.) は、Epoetin beta (EPO) に1分子の直鎖型メトキシポリエチレングリコール分子を化学的に結合させた長時間作用型の新しい赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) である。C.E.R.A.は保存期から透析期のすべての腎性貧血を有するCKD患者に対して、月1回投与の維持療法で安定したヘモグロビン (Hb) 値を持続できることが証明されている唯一の薬剤と言える<sup>1)</sup>。

ESAは骨髄中において赤芽球系前駆細胞に働きかけ赤血球への分化と増殖を促し、網状赤血球数、赤血球数、Hb濃度を上昇させると考えられており、骨髄中の赤芽球成熟過程はフローサイトメトリー (FCM) を用いることで解析可能である<sup>2)</sup>。

また近年ESAが鉄代謝に与える影響に関して複数の報告がある。健常人および慢性腎不全患者へのEPO投与は、鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンの血中濃度を低下させることが報告されており<sup>3)4)</sup>、ESAは赤芽球系前駆細胞の成熟を促すだけでなく鉄利用能を亢進する可能性が考えられる。

これまでの非臨床研究においてC.E.R.A.投与による貧血改善効果は確認されているが、体内鉄動態および赤芽球成熟に関しては検討されていない。本実験では既存ESAと比較してC.E.R.A.投与による体内鉄動態および赤芽球成熟過程を検討した。

### <方法>

雄性C57BL/6 マウス (8週齢、n = 5/群) の尾静脈内に、vehicleを5日間投与したvehicle群、EPO0.8  $\mu$ g/kgまたは2  $\mu$ g/kgを5日間連続投与したEPO低用量群とEPO高用量群、初日にC.E.R.A.

2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ または10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与し、その後4日間vehicleを投与したC.E.R.A.低用量群とC.E.R.A.高用量群の5群を設定した。初回薬剤投与0、2、5、8、11、14日後に採血と骨髓細胞採取を行った。血液パラメータとしてHb値、ヘマトクリット (Ht) 値、鉄代謝パラメータとして血清ヘプシジン値、血清鉄濃度を測定した。また、FCM (TER119およびCD71多重染色) による骨髓中の赤芽球成熟割合を検討した。

### <結果及び考察>

C.E.R.A.高用量群では、初回投与14日後までHb値、Ht値を高値で維持することが示された。マウスの赤血球寿命はヒトの約1/2であることから、ヒトに換算するとC.E.R.A.高用量群は28日間Hb値およびHt値高値を維持できると考えられる。C.E.R.A.高用量群では、血清ヘプシジンに関しても、vehicle群と比較して初回投与2日後から8日後まで有意に低値を示した ( $p < 0.05$ , Wilcoxon test) (図1)。C.E.R.A.高用量群の血清鉄は投与5日後にはvehicle群と比較して有意に低下していることから ( $p < 0.05$ , Tukey test)、骨髓の中の鉄需要が高まっていると考える。

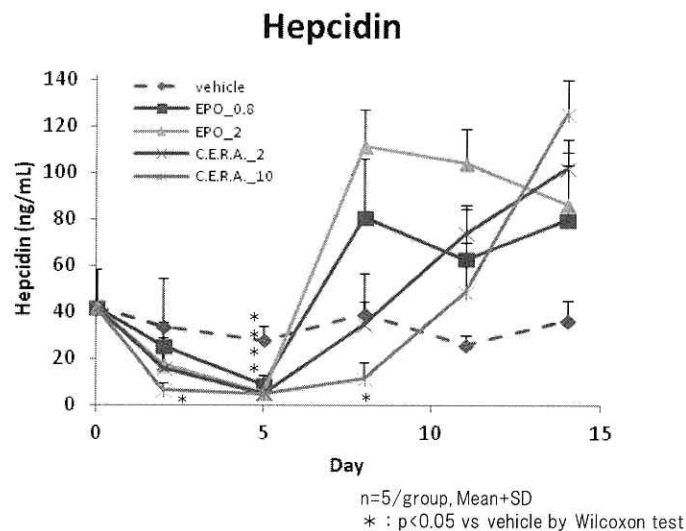


図1 薬剤投与による血清ヘプシジンの推移

C.E.R.A.高用量群での赤芽球成熟過程に関しては、未熟な赤芽球 [TER119(+) $\text{CD}71(+)$ ] が投与開始5日目まで急激に上昇し、その後緩やかに低下した。成熟した赤芽球 [TER119(+) $\text{CD}71(-)$ ] は投与開始2日目に一時低下したものの、その後は14日目まで穏やかな上昇を維持した (図2)。

赤芽球成熟を穏やかに持続的に制御し、Hb値の急激な上昇を回避できると同時に少ない投与回数でHb高値を維持できると考えられる。

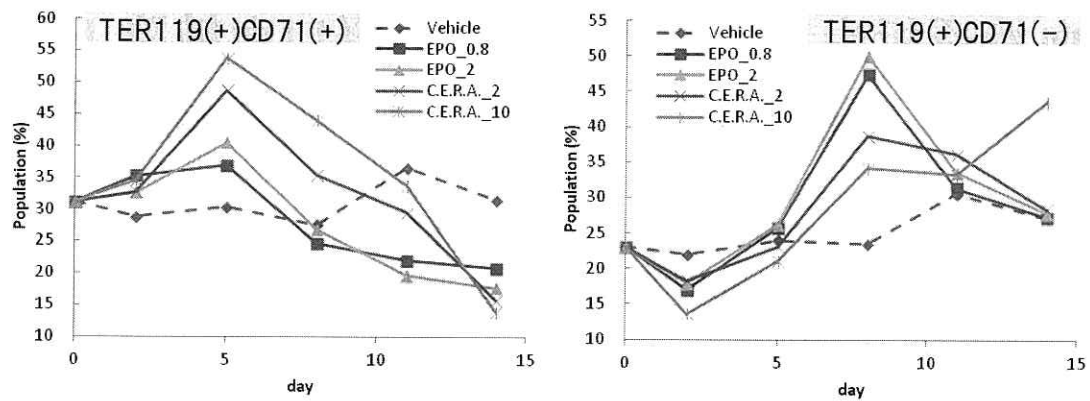


図2 薬剤投与による赤芽球成熟割合の推移

### <結論>

C.E.R.A.は持続的に血清ヘプシジン値を低下させ鉄代謝を亢進し、また赤芽球成熟を穏やかに持続的に制御し、Hb値の急激な上昇を回避できると同時に少ない投与回数でHb高値を維持できると考えられる。

### 文 献

- 1) Macdougall IC. C.E.R.A., a once-monthly ESA: is it living up to expectations?. *Port J Nephrol Hypert.* 2009 ; 23 : 3 : 219-223
- 2) Bugelski PJ *et al.*. Pharmacodynamics of Recombinant Human Erythropoietin in Murine Bone Marrow. *Pharmaceutical Research.* 2008 ; 25 : 2 : 369-378
- 3) Ashby DR *et al.*. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney International.* 2009 ; 75 : 976-981
- 4) Ashby DR *et al.*. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica.* 2010 ; 95 : 505-508