

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号： 11401  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2022～2022  
課題番号： 22H04291  
研究課題名 ポナチニブによる急性リンパ性白血病の中樞浸潤予防は可能か？

## 研究代表者

鐙屋 舞子 (Abumiya, Maiko)

秋田大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 450,000円

研究成果の概要：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の中樞浸潤に対するポナチニブ(PONA)の有用性の検討を行った。PONAが最高血中濃度に到達する内服後4時間時点の血中濃度に対する髄液中濃度の比率(GSF4/C4)は、PONAの血液脳脊髄関門移行に関与する薬物トランスポーターであるP糖タンパクをコードする遺伝子：ABCB1の多型により差が認められ、変異アレルを有する群が野生型群に比べ有意に高かった。従ってPONAの中樞移行にはP糖タンパクが重要な役割を果たしており、その遺伝子多型が中枢病変へのPONAの有効性に寄与する可能性が示唆された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph-ALL)は予後不良な疾患であり、多剤併用化学療法や造血幹細胞移植等の治療が実施される。しかしながら高頻度に生じる中枢浸潤の予防や治療法は確立されていない。本研究においては、実際のPh-ALL患者を対象にポナチニブの髄液中濃度を確認し、中枢浸潤への効果を検討した。その結果、ポナチニブの中樞移行にはP糖タンパクが重要な役割を果たしていることが示唆された。本成果は難治を極めるPh-ALLの中樞病変治療に有益な手掛かりを与え、治療を前進させるものと期待される。

研究分野：薬物動態学

キーワード：ポナチニブ フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 遺伝子多型 ABCB1

1. 研究の目的

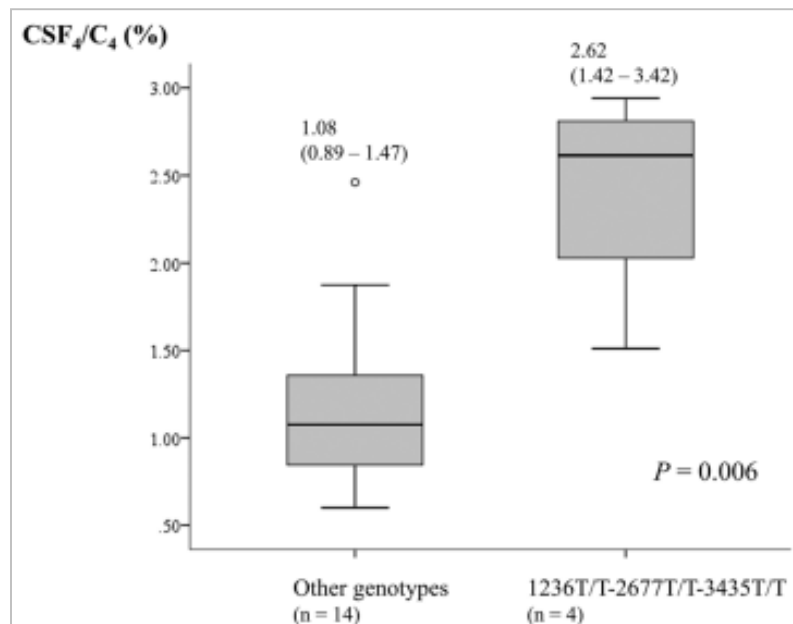
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph-ALL)は非常に予後不良の疾患であり、高頻度に生じる中枢病変が予後不良因子の一つとなっている。本研究においては実際の Ph-ALL 患者を対象にポナチニブ(PONA)の血中および髄液中濃度を測定し、Ph-ALL の中枢浸潤に対する PONA の有効性を検討した。

2. 研究成果

PONA の投与を受けた日本人 Ph-ALL 症例 18 例を対象とした。PONA の濃度は HPLC を用いて測定した。PONA の血液・脳・脊髄関門移行に関する薬物トランスポータとして P 糖タンパクおよび BCRP に着目し、それらをコードする遺伝子 (ABCB1 および ABCG2) の遺伝子多型 (ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, および ABCG2 421C>A) を解析した。得られた結果を基に、PONA の血中および髄液中濃度や髄液移行率と薬物トランスポータの遺伝子多型との相関を検討した。

対象 18 例の PONA の服用量は、1 日 15~30mg であった。本用量服用下において、用量調整した血中トラフ濃度(C<sub>0</sub>/dose)と前述の薬物トランスポータの遺伝子多型との間に、相関は認められなかった。

一方、PONA が最高血中濃度に到達する内服後 4 時間時点の血中濃度と、それに対する髄液中濃度の比率(CSF<sub>4</sub>/C<sub>4</sub>)の中央値は、ABCG2 C>T のアレルによる差は認めなかったが(C/C 群で 1.13%, A アレル群で 1.25%)、ABCB1 では変異アレルを有する群(1236 T/T, 2677 T/T・T/A・A/A, 3435 T/T)で 2.62%であったのに対し、野生型群(1236 C/C・C/T, 2677 G/G・G/T・G/A, 3435 C/C)では 1.08%と、変異アレルを有する群で有意に高かった。



**FIGURE 1** Effects of ABCB1 1236T/T- 2677T/T + T/A- 3435T/T polymorphisms on the CSF<sub>4</sub>-to-C<sub>4</sub> ratio of ponatinib. The data are presented as a box and whiskers plot. The boxes span data between 2 quartiles (interquartile range), with the medians represented as bold horizontal lines. The ends of the whiskers (vertical lines) represent the smallest and largest values that were not outliers. The outlier (circle) is a value between 1.5 and 3 interquartiles from the end of the box. Numbers are presented as the median (95% confidence interval).

TABLE 1 Plasma and CSF concentrations of ponatinib according to ABCB1 and ABCG2 genotypes

<b>ABCB1 1236C &gt; T (rs1128503)</b>	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>	<b>P value</b>
Number of patients	4	6	8	
C <sub>0</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	2.2 (1.2-2.8)	1.5 (1.3-1.8)	1.6 (1.1-2.3)	0.438
C <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	3.4 (0.8-6.2)	2.4 (1.7-3.4)	2.5 (2.0-3.9)	0.577
CSF <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	0.05 (0.01-0.08)	0.02 (0.01-0.04)	0.04 (0.03-0.08)	0.150
CSF <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> (%)	1.04 (0.12-2.55)	1.03 (0.66-1.32)	1.69 (1.20-2.52)	0.075
C/C + C/T vs. T/T	1.03 (0.75-1.51)		1.69 (1.20-2.52)	0.026
<b>ABCB1 2677G &gt; T/A (rs2032582)</b>	<b>G/G</b>	<b>G/T + G/A</b>	<b>T/T + T/A</b>	<b>P-value</b>
Number of patients	4	9	5	
C <sub>0</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	1.8 (1.2-2.3)	1.5 (1.2-1.9)	2.2 (1.0-3.0)	0.476
C <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	2.5 (1.6-3.4)	2.4 (2.0-3.7)	3.2 (1.5-5.4)	0.552
CSF <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	0.03 (0.00-0.07)	0.03 (0.02-0.04)	0.06 (0.03-0.11)	0.043
CSF <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> (%)	1.15 (0.09-2.61)	1.02 (0.80-1.40)	2.55 (1.19-3.14)	0.039
G/G + G/T + G/A vs. T/T + T/A	1.02 (0.86-1.49)		2.55 (1.19-3.14)	0.012
<b>ABCB1 3435C &gt; T (rs1045642)</b>	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>	<b>P value</b>
Number of patients	6	6	6	
C <sub>0</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	2.0 (1.3-2.4)	1.5 (1.4-1.6)	1.7 (0.9-2.6)	0.751
C <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	2.9 (1.8-4.7)	2.3 (1.6-3.2)	2.9 (1.8-4.5)	0.325
CSF <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	0.04 (0.02-0.06)	0.02 (0.01-0.04)	0.05 (0.03-0.10)	0.090
CSF <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> (%)	1.04 (0.52-1.91)	1.03 (0.67-1.56)	2.03 (1.20-2.86)	0.052
C/C + C/T vs. T/T	1.03 (0.83-1.51)		2.03 (1.20-2.86)	0.015
<b>ABCG2 421C &gt; A (rs2231142)</b>	<b>C/C</b>	<b>C/A + A/A</b>	<b>P value</b>	
Number of patients	9	9		
C <sub>0</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	1.6 (1.3-2.1)	2.0 (1.3-2.2)	0.825	
C <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	2.5 (2.1-3.1)	2.5 (2.2-4.4)	0.508	
CSF <sub>4</sub> /D (ng mL <sup>-1</sup> mg <sup>-1</sup> )	0.04 (0.02-0.05)	0.04 (0.03-0.07)	0.269	
CSF <sub>4</sub> /C <sub>4</sub> (%)	1.13 (0.85-1.77)	1.25 (0.93-2.26)	0.566	

Data are presented as the median (95% confidence interval) or number.

Abbreviations: D, single daily dose; CSF<sub>4</sub>, cerebrospinal fluid concentration at 4 h after administration; C<sub>0</sub> and C<sub>4</sub>, steady-state plasma concentrations at 0 and 4 h after administration, respectively.

今回検討を行った 18 例において、観察期間中に中枢浸潤を来した症例は存在しなかった。中枢病変が出現しなかったことに加え、Ph-ALL 治療は PONA と殺細胞性抗癌剤を多剤併用していることから、PONA 単剤としての中枢浸潤への効果を評価することは困難であった。

PONA の中枢移行には P 糖タンパクが重要な役割を果たしており、そのタンパクをコードする ABCB1 遺伝子多型が中枢病変への PONA の有効性に寄与する可能性が示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukushi Yayoi, Akamine Yumiko, Abumiya Maiko, Tozawa Nagi, Yamashita Takaya, Nara Miho, Kameoka Yoshihiro, Takahashi Naoto, Miura Masatomo	4. 巻 89
2. 論文標題 Effects of ABCB1 polymorphisms on the transport of ponatinib into the cerebrospinal fluid in Japanese Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia patients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1695 ~ 1700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bcp.15650	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
高橋 直人	(Takahashi Naoto)
三浦 昌朋	(Miura Masatomo)