

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号： 1 1 1 0 1

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2023 ~ 2023

課題番号： 2 3 H 0 5 2 9 6

研究課題名 CYP3A5遺伝子多型情報に基づくビンクリスチン個別化投与法の構築

研究代表者

齋藤 圭悟 (saito, keigo)

弘前大学・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） 460,000 円

研究成果の概要：ビンクリスチン(VCR)による末梢神経障害は用量依存性であるため、用量制限毒性が設けられている。VCRは主にCYP3A5により代謝されるが、本代謝酵素には遺伝子多型が存在し、*3アレルをホモ接合体で有する場合は、機能的タンパクが発現しない。本研究では、母集団薬物動態解析の手法を用いてVCR薬物動態予測モデルを構築し、CYP3A5*3遺伝子多型が成人びまん性大細胞性B細胞リンパ腫患者の個別化投与設計において有用な指標となり得るか検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母集団薬物動態解析の結果、VCRクリアランスの共変量としてCYP3A5*3/*3が抽出された。最終モデルの母集団薬物動態モデルの母集団薬物動態パラメータは1000回のブートストラップ解析により得られた中央値と近似しており、構築したモデルの頑健性が示された。本結果により、CYP3A5*3/*3患者ではVCRの体内曝露量が増加するため、VCRの投与量を減量する必要性が示唆された。本研究結果は、VCRにおける用量依存的な副作用である末梢神経障害を回避しつつ、最大投与量を維持するための個別化投与設計に資すると考えられる。

研究分野： 薬剤学

キーワード： ビンクリスチン 母集団薬物動態解析 遺伝子多型

1. 研究の目的

ビンクリスチン(VCR)による末梢神経障害は用量依存的であるため、用量制限毒性が設けられている。VCR は主に CYP3A5 により代謝されるが、本代謝酵素には遺伝子多型が存在し、*3 アレルをホモ接合体で有する場合は、機能的タンパクが発現しない。本研究では、母集団薬物動態解析の手法を用いて VCR 薬物動態予測モデルを構築し、CYP3A5*3 遺伝子多型が成人びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫患者の個別化投与設計において有用な指標となり得るか検討を行った。

2. 研究成果

弘前大学医学部附属病院において、初発びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫に対し (R-)CHOP 療法を行った成人患者 40 名を対象とした。血漿中 VCR 濃度測定用の採血は、静脈投与終了直後、1、2、3、4、8、12、24 時間の計 8 ポイントで行った。335 検体の血漿中 VCR 濃度に基づき、母集団薬物動態解析ソフトウェア Phoenix NLME により薬物動態モデルを作成した。VCR の血漿中濃度は 3-コンパートメントモデルに当てはめ解析を行った。母集団薬物動態解析の結果、VCR クリアランスの共変量として CYP3A5*3/*3 が抽出された(表)。最終モデルの適切性と安定性は Goodness-of-fit plots を用いて評価した(図 1)。さらに、最終モデルの母集団薬物動態モデルの母集団薬物動態パラメータは 1000 回のブートストラップ解析により得られた中央値と近似しており、構築したモデルの頑健性が示された。1000 回のシミュレーションデータセットによる Visual predictive check の結果を図 2 に示す。本結果により、CYP3A5*3/*3 患者では VCR の体内曝露量が増加するため、VCR の投与量を減量する必要性が示唆された。本研究結果は、VCR における用量依存的な副作用である末梢神経障害を回避しつつ、最大投与量を維持するための個別化投与設計に資すると考えられる。

表 母集団薬物動態モデル式

$$\begin{aligned} \text{CL}(\text{mL/hr}) &= 8208.3 \times 0.19^{(\text{CYP3A5}^*3/*3 - 1)} \times \exp(\eta_{\text{CL}}) \\ \text{Q1}(\text{mL/hr}) &= 1279.4 \\ \text{Q2}(\text{mL/hr}) &= 7649.7 \\ \text{V1}(\text{mL}) &= 409.1 \times \exp(\eta_{\text{V}}) \\ \text{V2}(\text{mL}) &= 4493.2 \\ \text{V3}(\text{mL}) &= 202538.8 \end{aligned}$$

CYP3A5*3/*3 保有していない場合は 1、保有している場合は 2

図 2 Visual predictive check of the final model for VCR

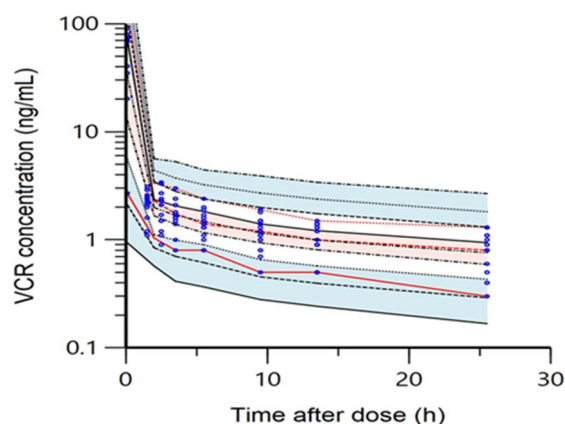
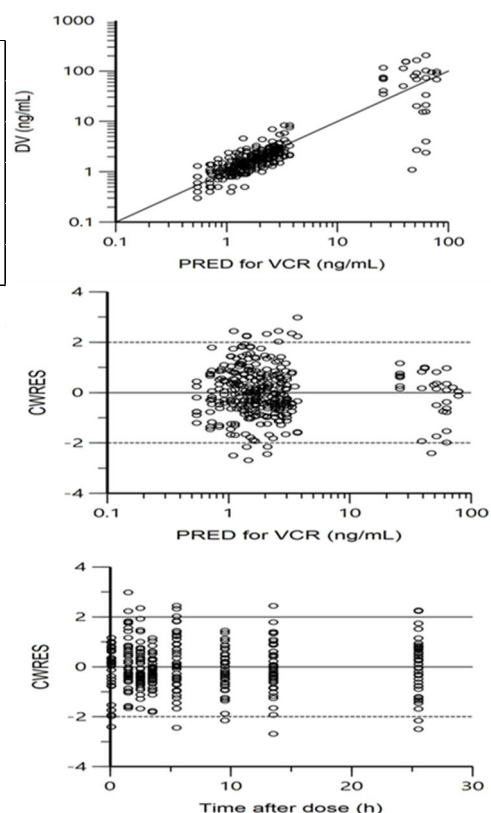


図 1 Goodness-of-fit plots of final model for VCR



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 1件）

1 . 著者名 Junichi Nakagawa, Takenori Takahata, Yu Chen, Kensuke Saito, Kosuke Kamata, Takuto Tachita, Satoru Yamashita, Keigo Saito, Kayo Ueno, Atsushi Sato, Hirotake Sakuraba, Takenori Niioka	4 . 巻 92
2 . 論文標題 Influence of CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on the pharmacokinetics of vincristine in adult patients receiving CHOP therapy	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6 . 最初と最後の頁 391-398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-023-04580-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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
----	--------