

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年10月28日現在

機関番号：13802
研究種目：奨励研究
研究期間：2020年度
課題番号：20H01061
研究課題名：心不全患者におけるトルバプタン肝毒性代謝物の血中挙動に着目した薬剤性肝障害の評価

研究代表者
星川 昂平 (HOSHIKAWA, Kohei)
浜松医科大学・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）：480,000円

研究成果の概要：

本研究において、心不全患者に対する低用量のトルバプタン投与では、トルバプタン、および、その主代謝物 DM-4103 の血中濃度に大きな個人差があることが確認されたものの、それらによる OATP1B1 基質濃度の違いは見られなかった。また、OATP1B1 遺伝子型は、OATP1B1 基質濃度に有意な影響を示さなかった。トルバプタンと DM-4103 に起因する薬剤性肝障害は生じず、むしろ、トルバプタンは肝保護的な作用を有することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、トルバプタンを服用する心不全患者を対象に、服用直前のトルバプタン、および、その主代謝物 DM-4103 の血中濃度を評価し、それらと OATP1B1 輸送能や薬剤性肝障害マーカーとの関係を、実臨床の患者血液検体を用いて新規に評価した。その成果は、トルバプタンによる肝毒性の発現機序の理解につながるのみならず、多くの医薬品による薬剤性肝障害の早期発見に有用な情報を与えると考えられる。

研究分野：臨床薬理学

キーワード：トルバプタン、代謝物、薬剤性肝障害、胆汁酸輸送、OATP、遺伝子多型、コプロポルフィリン、サイトケラチン

1. 研究の目的

トルバプタンによる血清ビリルビン値の上昇を伴う重篤な肝機能障害が報告されており、その主代謝物 DM-4103 が胆汁酸輸送を担うトランスポーターを阻害することが近年明らかとなってきた。本研究では、トルバプタンを服用する心不全患者を対象に、服用直前のトルバプタンおよび DM-4103 の血中濃度を評価し、それらと OATP1B1 輸送能および肝障害マーカーとの関係を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

心不全患者におけるトルバプタンおよび DM-4103 の血中濃度には個人差が見られた。血清 AST、ALT はコプロポルフィリン I、III と正の相関を示した一方、DHEA-S とは相関しなかった。トルバプタンの血中濃度は血清 AST、ALT と負の相関を示した一方、DM-4103 の血中濃度はそれらと相関しなかった。OATP1B1 の遺伝子多型はいずれも、コプロポルフィリン I、III、および、DHEA-S の血中濃度と関連を示さなかった。トルバプタンの血中濃度が高い患者では、K18 の血中濃度が低い傾向が見られた。DM-4103 の血中濃度と K18、GLDH との関連は見られなかった。心不全患者におけるトルバプタン投与では、主代謝物 DM-4103 による肝障害は見られず、むしろ、トルバプタンによる肝保護的な作用が示唆された。より高用量のトルバプタン投与時における OATP1B1 輸送能、および、薬剤性肝障害マーカーの挙動についての評価が今後の課題の 1 つであると考えられる。

3. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

浜松医科大学医学部附属病院薬剤部ホームページ

<http://www2.hama-med.ac.jp/w6a/pharm/yakuzaitop.html>

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：内藤 隆文、阿久津 駿太

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。