

Title	フェキソフェナジン消化管吸収過程における新規薬物相互作用の探索と定量的解析
Sub Title	Novel drug-food interaction with fexofenadine and fruit
Author	秋好, 健志(Akiyoshi, Takeshi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、消化管に発現するOrganic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2およびOATP2B1による薬物吸収に対する新規の飲食物、特に果実類による相互作用を探索した。その結果、in vitroにおいて、OATP1A2および2B1の代表的基質であるフェキソフェナジンまたはestrone-3 sulfateの輸送は、複数種の果実果汁によって阻害され、中でも、クランベリージュースによって大きく阻害されることが明らかとなった。そこで、クランベリージュース中のOATP1A2およびOATP2B1阻害成分を探索した結果、新規の成分としてAvicularinが同定された。</p> <p>次に、クランベリージュースによるOATP基質フェキソフェナジンの消化管吸収について、マウスを用いたin vivo検討を行った結果、フェキソフェナジンの血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、コントロール群と比べ、約50%程度に低下することが明らかとなった。すなわち、本研究により、フェキソフェナジンの消化管吸収における新規の飲食物薬物相互作用として、クランベリージュースによって消化管のOATP1A2または2B1阻害を介した相互作用が見いだされた。</p> <p>近年、フェキソフェナジンは、花粉症治療などに汎用される代表的な抗ヒスタミン薬であり、実際、OTC薬としても販売されていることから、本研究から得られて知見は、临床上重要な新規の相互作用を見出したと考えられる。</p> <p>Organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2 and OATP2B1 mediate the intestinal absorption of drugs. This study aimed to identify fruit juices or fruit juice components that inhibit OATPs and assess the risk of associated food-drug interactions. Inhibitory potency was assessed by examining the uptake of [3H]estrone 3-sulfate and [3H]fexofenadine into HEK293 cells expressing OATP1A2 or OATP2B1. In vivo experiments were conducted using mice to evaluate the effects of cranberry juice on the pharmacokinetics of orally administered fexofenadine. Of eight examined fruit juices, cranberry juice inhibited the functions of both OATPs most potently. Avicularin, a component of cranberry juice, was identified as a novel OATP inhibitor. It exhibited IC50 values of 9.0 and 37 μM for the inhibition of estrone 3-sulfate uptake mediated by OATP1A2 and OATP2B1, respectively. A pharmacokinetic experiment revealed that fexofenadine exposure was significantly reduced (by 50%) by cranberry juice. Cranberry juice may cause drug interactions with OATP substrates.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0019

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	1,500 千円
	氏名	秋好 健志	氏名 (英語)	Takeshi Akiyoshi		
研究課題 (日本語)						
フェキソフェナジン消化管吸収過程における新規薬物相互作用の探索と定量的解析						
研究課題 (英訳)						
Novel drug-food interaction with Fexofenadine and Fruit						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
秋好健志 (Takeshi Akiyoshi)		薬学部 専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究では、消化管に発現する Organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2 および OATP2B1 による薬物吸収に対する新規の飲食物、特に果実類による相互作用を探索した。</p> <p>その結果、in vitro において、OATP1A2 および 2B1 の代表的基質であるフェキソフェナジンまたは estrone-3 sulfate の輸送は、複数種の果実果汁によって阻害され、中でも、クランベリージュースによって大きく阻害されることが明らかとなった。そこで、クランベリージュース中の OATP1A2 および OATP2B1 阻害成分を探索した結果、新規の成分として Avicularin が同定された。</p> <p>次に、クランベリージュースによる OATP 基質フェキソフェナジンの消化管吸収について、マウスを用いた in vivo 検討を行った結果、フェキソフェナジンの血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、コントロール群と比べ、約 50% 程度に低下することが明らかとなった。すなわち、本研究により、フェキソフェナジンの消化管吸収における新規の飲食物薬物相互作用として、クランベリージュースによって消化管の OATP1A2 または 2B1 阻害を介した相互作用が見いだされた。</p> <p>近年、フェキソフェナジンは、花粉症治療などに汎用される代表的な抗ヒスタミン薬であり、実際、OTC 薬としても販売されていることから、本研究から得られて知見は、臨床上重要な新規の相互作用を見出したと考えられる。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1A2 and OATP2B1 mediate the intestinal absorption of drugs. This study aimed to identify fruit juices or fruit juice components that inhibit OATPs and assess the risk of associated food-drug interactions. Inhibitory potency was assessed by examining the uptake of [3H]estrone 3-sulfate and [3H]fexofenadine into HEK293 cells expressing OATP1A2 or OATP2B1. In vivo experiments were conducted using mice to evaluate the effects of cranberry juice on the pharmacokinetics of orally administered fexofenadine. Of eight examined fruit juices, cranberry juice inhibited the functions of both OATPs most potently. Avicularin, a component of cranberry juice, was identified as a novel OATP inhibitor. It exhibited IC50 values of 9.0 and 37 μM for the inhibition of estrone 3-sulfate uptake mediated by OATP1A2 and OATP2B1, respectively. A pharmacokinetic experiment revealed that fexofenadine exposure was significantly reduced (by 50%) by cranberry juice. Cranberry juice may cause drug interactions with OATP substrates.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Morita T, Akiyoshi T, Tsuchitani T, Yajima K, Katayama K, Imaoka A, Ohtani H.		Inhibitory effects of cranberry juice and its ingredients on intestinal OATP1A2 and OATP2B1: Identification of avicularin as a novel inhibitor		J Agric Food Chem.		Accepted Feb 17 2022