

Title	薬物-食物相互作用の程度は食事の種類により変わるか? : 小動物モデルを用いた評価
Sub Title	The effects of food type on the extent of drug-food interactions.
Author	今岡, 鮎子(Imaoka, Ayuko)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	食事は薬物の消化管吸収を変化させることで、薬の効果や副作用の発現に影響を及ぼすことがある。この要因として、食事摂取による消化管内環境の変化、すなわち胃内容排泄速度の低下、消化管内pHの変動、胆汁分泌の増加などが起こることがあげられる。 Biopharmaceutical Classification System(BCS分類)においてクラスII(低溶解性、高膜透過性)に分類される薬物の消化管吸収は、食事によって増大することが多い。一方で、食事には、標準的な食事に加え、高脂肪食、経腸栄養剤など、さまざまな種類があり、消化管吸収に対する食事の影響はその種類により異なる可能性がある。実際、BCSクラスIIのリルピビルは、食事摂取により吸収が増大する。しかし、その増大の程度は、標準朝食と高脂肪食では同等であるものの、経腸栄養剤では異なることが報告されている。一方、クラスIIのエルビテグラビルも食事により吸収が増大するが、その程度は標準朝食と経腸栄養剤で同等という報告もある。臨床現場において患者の摂食状況はさまざまであるにも関わらず、薬物の消化管吸収に対する食事の影響がその種類により異なるかを評価した報告は限られている。そこで本研究は、BCSクラスIIの薬物を対象に、その消化管吸収に対する食事の種類の影響について、小動物を用いて定量的に評価することを目的とした。 まず、上記2剤を用いて、ヒト臨床試験結果を小動物において再現できるかを検証するにあたり、血漿中薬物定量法の確立に取り組んだ。その結果、エルビテグラビルについては、3.0μg/mLまで定量可能な条件を確立できた。次に、ラットを用いて、空腹時または標準朝食、高脂肪食、経腸栄養剤摂取時におけるエルビテグラビルの動態試験を実施した。臨床用量服用時の推定消化管内濃度を基に投与量を設定し、より臨床に近い条件で試験を実施したところ、先に得られた定量条件の改善を要することが示唆され、引き続き検討を行っていく。 Food is likely to influence the effects of drugs and the development of side effects by altering gastrointestinal absorption of drugs. This factor includes changes in the gastrointestinal environment caused by food intake. The gastrointestinal absorption of drugs classified as Class II (low solubility, high membrane permeability) in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) is often increased by food intake. On the other hand, there are various types of foods, including high-fat foods, and enteral nutrients, in addition to standard foods. The effect of food on gastrointestinal absorption may vary depending on the type of food. Indeed, the absorption of rilpivirine, an anti-HIV drug classified as BCS Class II, is increased by food intake. However, the extent of this increase has been reported to be similar for standard breakfast and high-fat food, but different for enteral nutrients. On the other hand, the absorption of elvitegravir, a BCS Class II drug, also increases with food intake, but the extent of increase is reported to be similar between a standard breakfast and enteral nutrients. Despite the variety of patient eating patterns in clinical practice, there are limited reports evaluating whether the effect of food on gastrointestinal absorption of drugs alters by type. Therefore, the purpose of this study was to quantitatively evaluate the effect of food type on gastrointestinal absorption of BCS Class II drugs in small animals. First, in verifying whether the results of human clinical trials could be reproduced in small animals using the above two drugs, I worked to establish a plasma drug quantification method. As a result, I was able to establish the conditions under which elvitegravir could be quantitated up to 3.0 μg/mL. However, this lower limit of quantification is expected to be insufficient for in vivo pharmacokinetic studies that mimic the estimated concentration in the gastrointestinal tract at clinical doses, and further investigation will be conducted.
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=KO12003001-20230001-0017

2023年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	1,500千円
	氏名	今岡 鮎子	氏名（英語）	Ayuko Imaoka		
研究課題（日本語）						
薬物-食物相互作用の程度は食事の種類により変わるか？—小動物モデルを用いた評価—						
研究課題（英訳）						
The effects of food type on the extent of drug-food interactions.						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
今岡鮎子（Ayuko Imaoka）		薬学部・助教				
1. 研究成果実績の概要						
食事は薬物の消化管吸収を変化させることで、薬の効果や副作用の発現に影響を及ぼすことがある。この要因として、食事摂取による消化管内環境の変化、すなわち胃内容排泄速度の低下、消化管内pHの変動、胆汁分泌の増加などが起こることがあげられる。 Biopharmaceutical Classification System(BCS分類)においてクラスII(低溶解性、高膜透過性)に分類される薬物の消化管吸収は、食事によって増大することが多い。一方で、食事には、標準的な食事に加え、高脂肪食、経腸栄養剤など、さまざまな種類があり、消化管吸収に対する食事の影響はその種類により異なる可能性がある。実際、BCSクラスIIのリルピピリンは、食事摂取により吸収が増大する。しかし、その増大の程度は、標準朝食と高脂肪食では同等であるものの、経腸栄養剤では異なることが報告されている。一方、クラスIIのエルビテグラビルも食事により吸収が増大するが、その程度は標準朝食と経腸栄養剤で同等という報告もある。臨床現場において患者の摂食状況はさまざまであるにも関わらず、薬物の消化管吸収に対する食事の影響がその種類により異なるかを評価した報告は限られている。そこで本研究は、BCSクラスIIの薬物を対象に、その消化管吸収に対する食事の種類の影響について、小動物を用いて定量的に評価することを目的とした。 まず、上記2剤を用いて、ヒト臨床試験結果を小動物において再現できるかを検証するにあたり、血漿中薬物定量法の確立に取り組んだ。その結果、エルビテグラビルについては、3.0$\times$ g/mLまで定量可能な条件を確立できた。次にラットを用いて、空腹時または標準朝食、高脂肪食、経腸栄養剤摂取時におけるエルビテグラビルの動態試験を実施した。臨床用量服用時の推定消化管内濃度を基に投与量を設定し、より臨床に近い条件で試験を実施したところ、先に得られた定量条件の改善を要することが示唆され、引き続き検討を行っていく。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Food is likely to influence the effects of drugs and the development of side effects by altering gastrointestinal absorption of drugs. This factor includes changes in the gastrointestinal environment caused by food intake. The gastrointestinal absorption of drugs classified as Class II (low solubility, high membrane permeability) in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) is often increased by food intake. On the other hand, there are various types of foods, including high-fat foods, and enteral nutrients, in addition to standard foods. The effect of food on gastrointestinal absorption may vary depending on the type of food. Indeed, the absorption of rilpivirine, an anti-HIV drug classified as BCS Class II, is increased by food intake. However, the extent of this increase has been reported to be similar for standard breakfast and high-fat food, but different for enteral nutrients. On the other hand, the absorption of elvitegravir, a BCS Class II drug, also increases with food intake, but the extent of increase is reported to be similar between a standard breakfast and enteral nutrients. Despite the variety of patient eating patterns in clinical practice, there are limited reports evaluating whether the effect of food on gastrointestinal absorption of drugs alters by type. Therefore, the purpose of this study was to quantitatively evaluate the effect of food type on gastrointestinal absorption of BCS Class II drugs in small animals. First, in verifying whether the results of human clinical trials could be reproduced in small animals using the above two drugs, I worked to establish a plasma drug quantification method. As a result, I was able to establish the conditions under which elvitegravir could be quantitated up to 3.0 $\times$ g/mL. However, this lower limit of quantification is expected to be insufficient for in vivo pharmacokinetic studies that mimic the estimated concentration in the gastrointestinal tract at clinical doses, and further investigation will be conducted.						
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）