



臨床薬物動態学講座 助教

今岡 鮎子

イマオカ アユコ

Assistant Professor
Division of Clinical Pharmacokinetics

IMAOKA Ayuko

薬物相互作用／消化管吸収／
薬物動態Drug-drug interaction／Absorption／
Pharmacokinetics

研究概要

〈消化管吸収過程における
薬物相互作用の定量的解明〉

臨床において施行される薬物治療は、単剤での治療はまれであり、複数の薬剤を用いるケースがほとんどです。そのため、多剤併用により生じる薬物相互作用は、安全で最適な薬物治療の障壁になる可能性があります。薬の飲み合わせによって薬の効果が変わることや個人によって効き目が違うというのは、今となってはよく知られていることではありますが、それでも薬が効かずに苦しんでおられる患者さんは多くいらっしゃいます。そのため現在は、上市された薬を適切に安全に使用するために、現場で起こりうる薬物間および薬物-飲食物間相互作用について、薬物動態学的観点から研究を行っております。その中でも特に消化管吸収過程における相互作用について検討しています。例えば、ニューキノロン系抗菌薬は、アルミニウムなどの金属カチオン含有制酸剤と併用すると、吸収が低下し、それに伴い薬効が低下します。また、この相互作用の程度は、抗菌薬や金属カチオンの種類により異なるとされています。そこで、消化管吸収モデルとして汎用されているヒト大腸がん由来培養上皮細胞を用いて、本相互作用のメカニズムの詳細の解明や、相互作用の程度を定量的に予測できるか否かについて検討を行っております。また、このときの金属カチオンの吸収動態について検討したところ、ほとんど腸管から吸収されないはずのアルミニウムが、抗菌薬存在下において吸収増大することを確認しました。これは、難吸収性であるとされているキレート形成物が細胞単層膜を透過する可能性を示唆しています。一方で、アルミニウムは、ヒトにおいて必須の元素ではなく、過剰摂取するとアルツハイマー病などの神経変性疾患につながるとされています。つまり、抗菌薬とアルミニウム含有制酸剤を併用してしまった場合、抗菌薬の吸収が低下するだけでなく、アルミニウムの吸収増大により、神経変性疾患の発症リスクが上昇する危険性があり、臨床においても注意喚起を行う必要があるかもしれません。

以上のように、臨床現場において患者さんに安全で最適な薬物治療を提供するための、根拠に基づいた情報を生み出せるような研究に取り組んでおります。

Multiple medications are sometimes necessary for pharmacotherapy. The drug - drug interaction (DDI) as a consequence of polypharmacy is a potential risk of pharmacotherapy.

My research area is the quantitative prediction of pharmacokinetics drug - drug and drug - food interactions during the drug absorption process. For example, oral absorption of new quinolones antibiotics (NQs) is decreased by the coadministration of antacids containing polyvalent metal cations. I have evaluated in the *in vitro* to predict quantitatively the extent of this DDI using with cultured cell lines, as well as the absorption of aluminum was increased by NQs, suggesting that the chelate can permeate across the intestinal epithelial cell monolayer. Aluminum is not necessary but possibly harmful for human. The relationship between overdose of aluminum and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease has been reported. Accordingly, when aluminum-containing drug is administered orally with NQs in the clinical settings, we may focus not only on the decrease in absorption of NQs but also the risk of development of neurodegenerative diseases resulting from aluminum.

As mentioned above, I carry out the research to create the scientific evidences to provide the safety and optimal pharmacotherapy from the viewpoint of pharmacokinetics.

主な論文

1. Yotsumoto K, Wada N, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. 5-Fluorouracil treatment alters the expression of intestinal transporters in rats. *Biopharm Drug Dispos. in press.*
2. Ishikawa Y, Akiyoshi T, Imaoka A, Ohtani H. Inactivation kinetics and residual activity of CYP3A4 after treatment with erythromycin. *Biopharm Drug Dispos.* 38(7): 420-425, 2017.
3. Akiyoshi T, Ishiuchi M, Imaoka A, Ohtani H. Variation in the inhibitory potency of terbinafine among genetic variants of CYP2D6. *Drug Metab Pharmacokinet.* 30(4): 321-324, 2015.
4. Ohtani H, Hakoda R, Imaoka A, Akiyoshi T. *In silico* evaluation of warfarin - bucolome therapy. *Biopharm Drug Dispos.* 37: 232-242, 2016.
5. Imaoka A, Hattori M, Akiyoshi T, Ohtani H. Decrease in ciprofloxacin absorption by polyvalent metal cations is not fully attributable to chelation or adsorption. *Drug Metab Pharmacokinet.* 29(5): 414-418, 2014.