

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：34414

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16061

研究課題名（和文）経腸栄養剤との併用における薬物血中濃度変化の解明：適正な投与指針の確立

研究課題名（英文）Alternation of plasma drug concentration in co-administration with enteral nutrients -Establishment of guidelines for effective and safe use

研究代表者

浦嶋 庸子（Urashima, Yoko）

大阪大谷大学・薬学部・講師

研究者番号：90636309

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：カルバマゼピン（CBZ）、バルプロ酸（VPA）およびレベチラセタム（LEV）について、経腸栄養剤と同時にラットに投与した場合の血中薬物濃度の変化について検討した。CBZはエンシュア・リキッドにより消化管吸収が低下し、その要因は敬経腸栄養剤に含まれるカゼイン、消化後の大豆タンパクであることを明らかにした。VPAはリーナレンLPによって吸収が低下し、経腸栄養剤に含まれるデキストリン、および難消化性デキストリンが関与する可能性を見出した。LEVについては、本研究で用いたいずれの液状経腸栄養剤との併用においても影響をうけず、LEVは液状経腸栄養剤と安全に併用できることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、各抗てんかん薬と経腸栄養剤を併用する際に、注意すべき具体的な経腸栄養剤が明らかになった。したがって、血中薬物濃度に影響する経腸栄養剤を使用する場合には、経腸栄養剤の製品を変更するか、投与間隔を2時間あけるよう指導することが有効である。また、安全に使用できる薬物と経腸栄養剤の組み合わせも明らかになったことから、いたずらに煩雑な運用を行うことも避けられ、臨床現場での円滑な運用に寄与できる。また、薬物の吸収低下に寄与する成分についても明らかにしたことから、本研究で用いた経腸栄養剤以外についても推測できる知見となる。

研究成果の概要（英文）：The study investigated changes in blood drug concentrations of carbamazepine (CBZ), valproic acid (VPA), and levetiracetam (LEV) when administered simultaneously to rats with enteral nutrition. We found that Ensure Liquid decreased the gastrointestinal absorption of CBZ, possibly due to casein in the enteral nutrition, and soy protein after digestion, VPA absorption was decreased by Renalen LP, possibly due to dextrin and indigestible dextrin in the enteral nutrients. LEV was not affected by any of the liquid enteral nutrients used in this study, indicating that LEV can be safely used in combination with liquid enteral nutrition.

研究分野：薬物動態学

キーワード：カルバマゼピン バルプロ酸 レベチラセタム 経腸栄養剤

## 1. 研究開始当初の背景

薬物は経腸栄養剤との相互作用によって血中薬物濃度が大きく変動し、治療効果の低下や中毒症状などの重篤な副作用が引き起こされることが知られている。しかしながら、薬物の血中濃度に影響をきたした症例のほとんどは、現時点でも発現機序は未解明のままである。特に抗てんかん薬であるフェニトイン(PHT)は厳密な血中濃度管理が求められる薬物であるが、経腸栄養剤と同時投与した場合、血中 PHT 濃度が低下するとの症例報告がなされており、PHT 製剤の添付文書においても注意喚起されている。我々はこれまでに、ラットにおいて経腸栄養剤が血中 PHT 濃度に影響を及ぼす経腸栄養剤の具体的な製剤を特定すると共に、消化管における PHT 吸収量低下が要因であることを明らかにし (Urashima Y et al., Pharmazie 2019)、臨床における PHT と経腸栄養剤の併用に注意喚起を行ってきた。その一方で、PHT 以外の薬物と経腸栄養剤との相互作用に関してはほとんど知見がなく、相互作用による血中薬物濃度変化の危険性をはらんだまま投与がなされている。あるいは、具体的な回避方法がない中で相互作用の可能性のみの注意喚起がなされ、臨床での薬物治療を困難にしている。以上の現状から、臨床において経腸栄養剤が汎用されているにも関わらず、相互作用を考慮した適正な薬物投与が行われず、重篤な症状に至る直前で不適切な投与症例が偶然発見されることが多い。

近年、超高齢社会となった日本において、胃瘻実施による経管栄養状態での在宅医療患者増加が今後ますます増加することから、薬物と経腸栄養剤の併用時に安全性を担保するための深い知見が今まで以上に不可欠となる。また、薬物と経腸栄養剤のいずれかを中断することは疾病の治療上困難であるため、経腸栄養剤との併用が薬物の血中濃度に及ぼす影響を明らかにし、両者の効果が最大限に発現されるための適正な薬物投与指針を確立することが急務である。

## 2. 研究の目的

我々は、臨床や在宅医療において汎用される経腸栄養剤(ラコール® NF、エンシュア・リキッド®、F2α®、リーナレン® LP)との併用による、カルバマゼピン(CBZ)、バルプロ酸(VPA)、レベチラセタム(LEV)について、経腸栄養剤によるラットでの薬物血中濃度変化の有無および変化率を明らかにし、投与間隔を設けることによる相互作用回避の是非について検討した。さらに、ヒト透過モデルとして確立している Caco-2 細胞物質透過モデルを用いて、血中濃度変化が引き起こされる経腸栄養剤中の要因を明らかにした。

## 3. 研究の方法

### ラットを用いた検討

各種経腸栄養剤と薬物を経口投与した後、ラットの右経静脈に挿入したカニューレより経時的に採血を行い、薬物の血中濃度を測定し、血中濃度推移や動態パラメータを解析した。また、経腸栄養剤の併用により血中濃度に変化が見られた薬物について、経腸栄養剤と薬物の投与時間を 2 時間あけ、相互作用の回避が可能であるか検討した。

### Caco-2 単層物質透過モデルを用いた検討

経腸栄養剤が、ラット経口投与において薬物の血中濃度に影響をおよぼした組み合わせについて、

ヒトにおける薬物の消化管吸収の指標として有用な小腸上皮モデルである Caco-2 細胞物質透過モデルを用い、薬物の血中濃度変化が引き起こされる経腸栄養剤中の要因を明らかにした。まず、2 層式の培養プレートの上層にて Caco-2 細胞を2週間培養し、小腸上皮モデルである Caco-2 細胞層を作成し、Caco-2 細胞物質透過モデルとした。管腔側には、基本電解質溶液に、経腸栄養剤の主要な成分である糖質(スクロース、デキストリン)、タンパク質(大豆タンパク、カゼインタンパク)、繊維質(グアガム、難消化性デキストリン)をそれぞれ単独で各薬物と混合し、薬物の透過率変化を測定した。なお、タンパクにおいては通常、胃液や膵液の消化を経て小腸に到達することから、人工消化を行ったタンパクについても検討対象とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) CBZ

各種経腸栄養剤の内、エンシュア・リキッド®との同時投与により、血中 CBZ 濃度および血中濃度曲線下面積(AUC)が有意に低下した。さらにこの相互作用は、CBZ とエンシュア・リキッド®の投与間隔を2時間あけることで回避可能であった(図1、表1)。

その他の経腸栄養剤は、CBZ の体内動態に影響を与えなかった。

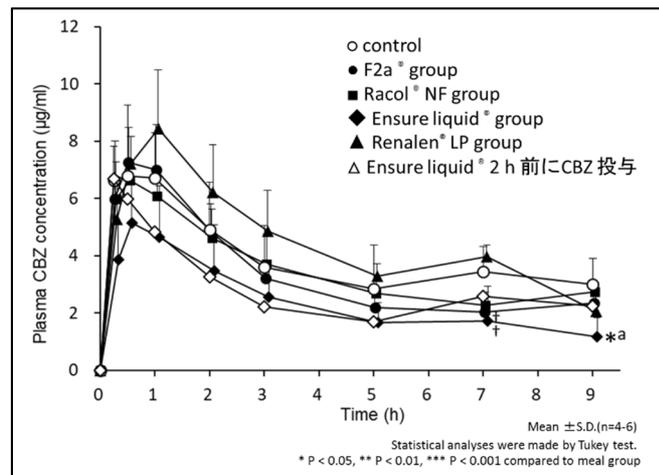


図1 経腸栄養剤との同時投与による血中 CBZ 濃度変化

表1 CBZ 体内動態パラメータの変化

	Control	F2a <sup>®</sup>	Racol <sup>®</sup> NF	Ensure liquid <sup>®</sup>	Renalen <sup>®</sup> LP	Ensure liquid <sup>®</sup> separate
AUC <sub>0-9h</sub> (µg · h/mL)	35.34 ± 8.00	29.85 ± 3.55	31.56 ± 4.62	21.61 ± 8.47 * <sup>††</sup>	40.39 ± 6.32	27.19 ± 6.24 <sup>°</sup>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7.73 ± 1.22	7.63 ± 1.31	6.85 ± 0.57	5.15 ± 1.37	8.49 ± 1.96	6.82 ± 0.90
T <sub>max</sub> (h)	0.69 ± 0.38	0.70 ± 0.27	0.56 ± 0.31	0.60 ± 0.22	0.88 ± 0.25	0.31 ± 0.13
MRT <sub>0-9h</sub> (h)	3.88 ± 0.40	3.43 ± 0.36	3.64 ± 0.11	3.34 ± 0.57	3.71 ± 0.18	4.10 ± 0.44

そこで、CBZ の体内動態に影響を与えたエンシュア・リキッド®中の成分を明らかにするため、Caco-2 単層物質透過モデルを使用し、各成分が CBZ の透過率におよぼす影響を検討した。その結果、カゼインおよび胃液消化後のカゼイン 20、40 mg/mL、膵液消化後の大豆タンパク 10 mg/mL が、CBZ の消化管吸収低下を引き起こす可能性があることを明らかにした(図2)。

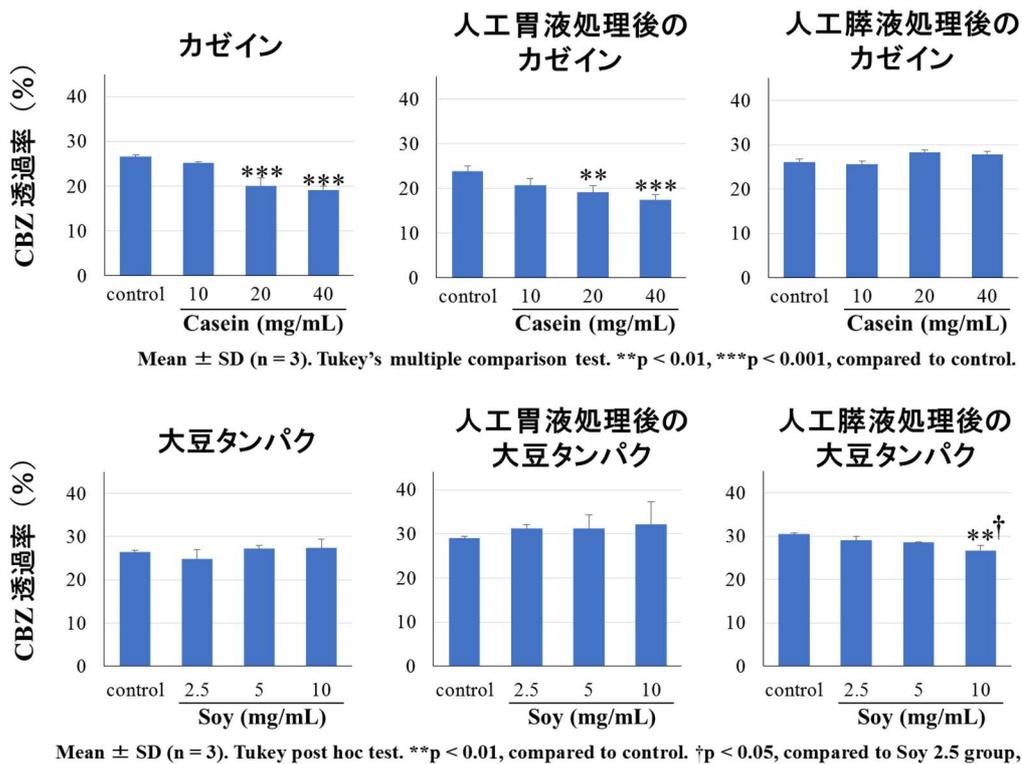


図2 各成分によるCBZ透過率の変化

## (2) VPA

各種経腸栄養剤の内、リーナレン® LP との同時投与により、VPA のAUCが有意に低下した。なお、その他の経腸栄養剤は、VPA の体内動態に影響を与えなかった(表2)。

表2 経腸栄養剤によるVPA体内動態パラメータの変化

経腸栄養剤	AUC <sub>0-2hr</sub> (mg·h/mL)	C <sub>max</sub> (mg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)
Control (水)	63.13 ± 9.61	86.49 ± 16.52	0.21 ± 0.08
F2α*	43.95 ± 13.34	88.72 ± 33.18	0.17 ± 0.10
ラコール® NF	58.07 ± 16.83	109.57 ± 30.83	0.13 ± 0.08
エンシュア・リキッド*	58.98 ± 34.24	116.49 ± 44.96	0.17 ± 0.10
リーナレン® LP	33.26 ± 8.78	57.08 ± 18.21	0.08 ± 0.00

VPA の体内動態に影響を与えたリーナレン® LP 中の成分を明らかにするため、各栄養成分をVPA と混合してラットに経口投与し、血中VPA 濃度やパラメータを解析した。その結果、デキストリン、難消化性デキストリンがVPA の消化管吸収を低下させる傾向を示すことが明らかになった (P=0.06、P=0.1、図3、表3)。

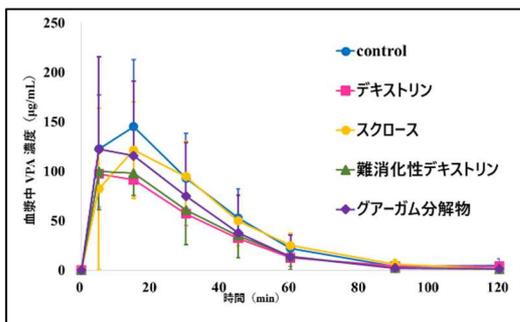


図3 各成分との同時投与による血中VPA濃度変化

表3 各成分によるVPA体内動態パラメータの変化

群	AUC <sub>0-2hr</sub> (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (min)	ke (hr <sup>-1</sup> )
Control	93.30 ± 41.90	146.39 ± 67.84	11.67 ± 5.16	0.05 ± 0.01
デキストリン	61.11 ± 8.03	100.90 ± 29.14	10.00 ± 5.77	0.04 ± 0.01
スクロース	84.29 ± 30.06	139.57 ± 55.37	15.83 ± 8.01	0.05 ± 0.01
難消化性デキストリン	63.23 ± 22.55	115.20 ± 31.78	11.50 ± 8.18	0.06 ± 0.02
グアーガム分解物	73.96 ± 54.32	141.91 ± 92.48	9.50 ± 8.32	0.08 ± 0.03

### (3) LEV

各種経腸栄養剤との同時投与により、血中 LEV 濃度や動態パラメータに変化はみられなかった (図 4、表 4)。

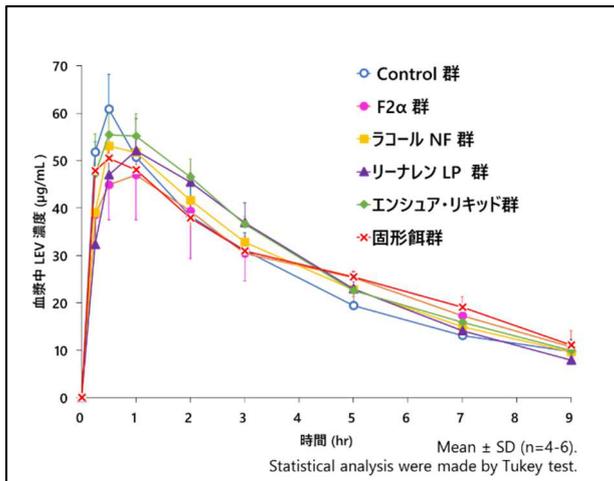


図 4 各成分との同時投与による血中 LEV 濃度変化

表 4 各成分による LEV 体内動態パラメータの変化

群	AUC <sub>0-9h</sub> (µg · h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	MRT (平均滞留時間)
Control	233.36 ± 27.81	61.73 ± 6.21	0.45 ± 0.11	4.72 ± 0.98
F2α	242.61 ± 35.02	48.66 ± 7.95	0.75 ± 0.29	6.29 ± 1.45
ラコール NF	244.44 ± 20.50	54.46 ± 3.61	0.70 ± 0.27	4.88 ± 0.49
エンシュア・リキッド	262.23 ± 9.69	56.00 ± 5.51	0.75 ± 0.29	4.99 ± 1.12
リーナレン LP	247.67 ± 7.39	52.05 ± 6.78	1.00 ± 0.00	4.38 ± 0.41
固形餌	251.38 ± 10.68	50.21 ± 4.85	0.60 ± 0.22	6.66 ± 1.42

以上の結果より、CBZ はエンシュア・リキッド®との同時投与によって CBZ の吸収が低下することから、併用する場合には投与間隔を 2 時間あけることが有効であることを明らかにした。また、この吸収低下は経腸栄養剤中のタンパク質、デキストリン、および難消化性デキストリンによって引き起こされる可能性があることを見出した。さらに、VPA についてはリーナレン® LP 中との併用により VPA の吸収が低下し、デキストリンおよび難消化性デキストリンがその要因であることを明らかにした。なお、LEV については液状経腸栄養剤の影響を受けず、安全に併用できることが示唆された。

本研究で得られた知見により、経腸栄養剤と CBZ、VPZ および LEV の併用時の同時投与の可否、適切な併用方法、相互作用の要因が明らかになった。今後、臨床や在宅医療において経腸栄養剤と CBZ、VPZ もしくは LEV を併用する際には、相互作用を引き起こさない経腸栄養剤や方法を選択することが可能になり、経腸栄養剤併用時の適正な薬物投与指針を確立することができた。

5. 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 Yoko Urashima	4. 巻 19
2. 論文標題 Liquid Enteral Nutrients Alter the Pharmacokinetics of Orally Administered Carbamazepine in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International journal of medical sciences	6. 最初と最後の頁 796-812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/ijms.71770	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 河村 拓実、浦嶋 庸子、大塚 雄也、浦嶋 和也、鈴木 薫、倉地 果純、西原 雅美、根尾 昌志、小堀 宅郎、小畑 友紀雄
2. 発表標題 経腸栄養剤および含有タンパク質がラットのバルプロ酸ナトリウム体内動態におよぼす影響に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中莉那、野田花琳、浦嶋庸子、浦嶋和也、鈴木薫、小堀宅郎、小畑友紀雄
2. 発表標題 Caco-2 単層細胞膜におけるフェニトイン透過性に対する経腸栄養剤中の人工消化カゼインおよび大豆タンパクの影響
3. 学会等名 第 38 回日本 TDM 学会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田花琳、田中莉那、浦嶋庸子、浦嶋和也、鈴木薫、小堀宅郎、小畑友紀雄
2. 発表標題 Caco-2 単層細胞膜におけるフェニトイン透過性に対する経腸栄養剤中の金属塩の影響
3. 学会等名 第 38 回日本 TDM 学会・学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------