

Management for effective and safety pharmacotherapy -From the view of pharmacokinetics-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-04-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Shimada, Tsutomu メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00053873

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

安心・安全な薬物療法を実施するために－薬物動態学的な観点から－ Management for effective and safety pharmacotherapy –From the view of pharmacokinetics–

金沢大学附属病院薬剤部
嶋 田 努

薬物療法は、手術療法、放射線療法または近年注目が集まっている免疫療法と並んで重要な治療法の1つであり、各種疾患の治療のみならず予防を目的に多くの患者に対して広く用いられている。薬物療法は多大なる有用性を有する反面、忘れてはならないものに副作用がある。副作用は、時として治療の中断や重篤な有害事象さらには死をもたらす原因になったり、また医薬品の市場撤退による企業や患者への不利益に繋がったりすることからも、体系的で継続的なモニタリングによる早期発見や対応が重要となる。

副作用発症のメカニズムは大きく2つに分けることができ、体質等に関連する細胞障害や薬物アレルギー反応によるものと、薬物の血中濃度が有効域を超え毒性域まで達することによるものがある。前者のアレルギー反応等を原因とする副作用は、用量との関係性がなく、また特定の医薬品で一部の人に対して特異的に発症することから全てを把握することが難しく対応に苦慮することが多い。一方後者で用量依存的に発症する副作用については血中濃度や各種検査値をモニタリングすることによりコントロールすることが可能と考えられている。

本総説では、安心安全な薬物療法を実施するために、まず薬物の血中濃度を制御する吸収、分布、代謝、排泄について概説し、その後患者個々の背景や服用している薬剤の特徴など薬物血中濃度を変動させる要因についてこれまでの筆者の研究成果を交えて報告する(図1)。

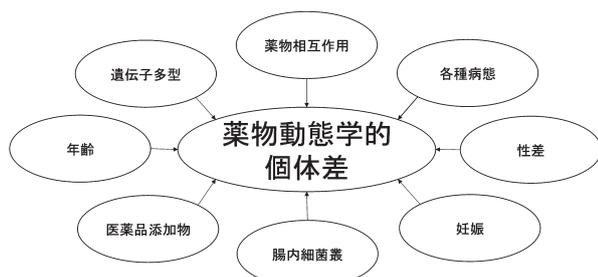


図1. 薬物の体内動態を変動させる要因

1. ADME (吸収・分布・代謝・排泄)

薬物が体内に入り体外へ排泄されるまでの過程を、吸収・分布・代謝・排泄の大きく4つに分けて考える。

吸収: 経口投与した薬物が胃や上部腸内で崩壊・溶出し、主に上部小腸上皮細胞を通過し門脈を経て全身循環血に移行する過程。吸収の規定因子としては、消化管内pH、消化管運動能、小腸上皮細胞に発現しているトランスポーターや代謝酵素、また腸内細菌叢などが挙げられる。経口製剤以外の製剤においても、投与部位から全身循環血への移行過程(吸収過程)が存在している。

分布: 全身循環血管に移行した薬物が血管外に出て細胞外液である組織間液や細胞内組織に可逆的に移行する過程。分布の規定因子としては、毛細血管壁の構造、血流量、血漿蛋白質、血管から組織への移行に関与するトランスポーター、薬物の分子量・脂溶性・イオン化などの物性が挙げられる。

代謝: 生体にとって異物となる薬物、特に脂溶性化合物を水溶性化合物に変化させ体外に排泄させやすい化合物に変換させる過程。代謝過程は第1相反応と第2相反応に大別され、第1相は酸化・還元・加水分解に伴う官能導入反応、第2相は置換基の導入を伴う抱合反応であり、主に肝臓や小腸上皮細胞がメインな臓器となる。代謝の規定因子としては、代謝酵素の発現量や遺伝子多型、各組織の血流、薬物の蛋白結合率などが挙げられる。

排泄: 薬物を主に尿又は糞を介して体外に排泄させる過程。排泄の規定因子としては、腎臓での糸球体濾過速度・腎尿細管からの再吸収・分泌、肝臓での胆汁中排泄などが関与する。尿中または糞中排泄以外にも寄与は低いが呼気中、唾液中、汗腺中、乳汁中排泄などがある。

2. 血中濃度の変動因子

薬物の体内動態の個人差を理解するためには上記吸収・分布・代謝・排泄の各過程において起こりうる薬物相互作用、各種病態など各種要因の影響を理解する必要がある。

①薬物相互作用

臨床において、単剤のみの薬物療法より多剤併用療法が一般的であり、そのため吸収・分泌・代謝・排泄の各

過程で相互作用が起これ、結果として血中濃度の変動が生じることがある。2018年には全ての都道府県で超高齢社会となり、複数慢性疾患の罹患また複数科受診に伴う重複薬処方も相まって高齢者における併用薬数は増加している。中央社会保険医療協議会資料(2015年)では、前期高齢者(65歳から74歳)で11.7%、後期高齢者(75歳以上)では27.3%が10種類以上の投薬を受けていると報告されている。併せて高齢者では、臓器予備能の低下に伴い血中濃度が上昇しやすい状態であり、後期高齢者では薬物有害事象が15%超であること、また高齢者の緊急入院の3-6%が薬剤性に起因する報告されている¹⁾。多剤併用の薬剤数は転倒の独立したリスク因子となり、5剤以上の多剤併用は転倒のオッズ比を4.5(95% CI, 1.66-12.2)と上昇させることが報告されている²⁾。近年ポリファーマシーという概念が生まれ、服用薬が5-6剤のポリファーマシーの患者に対して、処方の適正化やアドヒアランスの向上を図るため多職種による介入が重要である。

我々は、当院で免疫抑制剤タクロリムスによる加療中の患者においてタクロリムスの用量が一定にもかかわらず、一過性に血中濃度が低下し、その後もとのレベルにまで回復した症例を経験した。本症例では血中濃度が低下したタイミングにステロイドパルス療法が施行されていた。そこで我々はステロイドの大量投与がタクロリムスの血中濃度変動に関与したと仮説を立て、動物実験にて仮説を検証した。その結果デキサメサゾンの投与量・投与期間に依存してタクロリムスの代謝に関するCYP3A2や排出トランスポーターであるP-糖蛋白質(P-gp)の発現が肝臓ならびに小腸において誘導されそれに伴い静脈内及び経口投与後の血中濃度推移が低下すること、また、デキサメサゾンの休薬により期間依存的に誘導されていたCYP3A2やP-gp発現並びに血中濃度変動がコントロールレベルに戻ることを確認した^{3,4)}(表1)。さらに、我々は、*mdr1a/1b knockout mice*を用いて検討した結果、小腸上

部でのP-gp発現誘導が関与していたことを報告した⁵⁾。以上の結果から、先の症例は肝臓でのCYP3Aおよび小腸でのP-gp発現の誘導を介した相互作用であることを明らかにし、本現象を臨床に還元し一定の評価をうけた。リファンピシンやフェノバルビタールなどの強力な遺伝子発現誘導作用を示す薬剤は、臨床レベルで薬物相互作用の影響を考慮した上で薬物療法の投与設計を行っている。我々は上記ステロイドによる遺伝子発現誘導に伴う相互作用以外にも、シクロフォスファミド、レボチロキシンなど^{6,7)}についても同様に、臨床症例で認められた現象を基礎研究により解明し、再度臨床に還元するリバーストランスレショナルリサーチを実施し、適切な薬物療法の投与計画に貢献している。

臨床で認められる相互作用には、上記薬物同士の相互作用以外にもグレープフルーツジュースなどの食品やタバコなどの嗜好品を介した薬物相互作用が報告されている。適切な薬物療法を実施するためには、これら相互作用を十分考慮する必要があるが、医薬品や健康食品、嗜好品による相互作用の組み合わせは無限大にあり、そのためにも個々の相互作用の影響力を定量的に評価する必要がある。大野らはPISCS(Pharmacokinetic Interaction Significance Classifications System)⁸⁾つまりある代謝酵素に対する基質薬のクリアランスへの寄与率(CR)、阻害薬の阻害率(IR)、誘導薬によるクリアランスの増加(IC)を考慮した相互作用による薬物血中濃度の変動を事前に予測し、薬剤選択や投与量の調整を考慮した薬物療法の重要性を提唱している。

②各種病態

腎障害や加齢に伴う腎機能の低下は、糸球体濾過量や腎尿細管分泌の低下、血漿中アルブミン量の低下を引き起こし薬物の血中濃度を変動させる。高度腎機能障害や透析患者などの腎機能の低下した患者には、添付文書上

表1. デキサメサゾン75 mg/kg/dayで4日間連日投与および休薬後にタクロリムスを静脈内および経口投与後の薬物動態パラメータの変動
デキサメサゾン投与直後はタクロリムスの静脈投与及び経口投与後のAUCは有意に低下しクリアランスは有意に増加したが、休薬期間依存的に未処置群と同レベルに回復した。(文献4より一部改変し転用)

Parameter	No treatment	After dexamethasone treatment (75 mg/kg/day)		
		1.5 hr	1 week	2 weeks
<u>i.v. administration</u>				
AUC _{0-8h} (ng min/mL)	55400 ± 3100	33100 ± 3200**	46800 ± 4300*	59800 ± 5400
MRT (min)	96.4 ± 11.5	62.2 ± 6.8*	75.6 ± 13.0	93.1 ± 14.2
Vd _{ss} (L/kg)	3.48 ± 0.40	3.76 ± 0.51	3.23 ± 0.76	3.28 ± 0.73
CL _{tot} (mL/min/kg)	36.1 ± 1.7	60.4 ± 4.0**	42.7 ± 4.1	35.2 ± 3.3
<u>p.o. administration</u>				
AUC _{0-8h} (ng min/mL)	4850 ± 630	1290 ± 160**	2210 ± 890*	4190 ± 940
Bioavailability (%)	8.8	3.9	4.7	7.0

Each value represents the mean ± S.D. of three rats.

*, **Significantly different from control rats at p < 0.05 and < 0.01, respectively.

禁忌とされる薬物も多く存在しており、腎機能の定期的なモニタリングによる個々の患者の腎機能にあった投与量での薬物療法が重要である。肝障害時には薬物代謝酵素の活性減少、肝血流量の低下、アルブミン等の蛋白合成の低下、肝細胞への薬物取り込みの減少など様々な変化が生じる。薬物代謝機能は急性肝障害時においてほとんど変わらないが、慢性の肝硬変時とくにChild Pugh B, Cにおいては種々の代謝酵素の活性の低下が認められる。肝障害時における代謝機能・肝血流量・アルブミン濃度の変動は、個々の薬物によって異なる影響を受けることから、それぞれの薬物を服用している患者に対して個別の対応が必要である。

我々は、近年患者数が急増している肥満病態に対して検討を重ねてきた。肥満患者では、脂肪重量の増加にともなう脂溶性薬物の分布容積の増加や腎血流量の増加が認められているが、肥満病態が薬物代謝酵素やトランスポーターの発現や活性に与える影響についての報告は少なかった。そこで我々は個体差が大きいタクロリムスの血中濃度の変動する要因として、Body Mass Index (BMI) との相関について臨床データを用い検討したところ、投与量で補正した血中濃度がBMIと正の相関を示すこと、さらに肥満モデル動物 Zucker-fatty ラットおよび Zucker-lean ラット (コントロール) を用い、タクロリムスの静脈内・経口投与後の血中濃度を比較したところ肥満モデルにおいて高い推移を示すことが認められた⁹⁾。タクロリムスは脂溶性の高い化合物であることから肥満病態時の分布容積増加に伴い血中濃度の低下が予測されたが、臨床および基礎研究でともに予測と逆の結果が得られた。また肥満モデルの肝臓ならびに小腸においてCYP3AならびにP-gp発現の有意な低下が確認され、その背景には肥満時に認められる軽度の炎症が関与していることを示唆した。また我々は、癌性疼痛患者において用いられる麻薬性鎮痛薬フェンタニルパッチが、BMIの高い患者において低用量でかつ短いタイトレーションで除痛が得られることを臨床研究において認めた。そこで、肥満モデルにフェンタニルを静脈および経皮投与した結果、静脈内投与後のフェンタニルの血中濃度はコントロール群と同程度の推移を示したが、経皮投与後の血中濃度推移は肥満モデルにおいて有意に高い値を示した。現在そのメカニズムを探るべく、皮膚がフェンタニルの体内動態に及ぼす影響について検討中である。以上、軽度の炎症を慢性的に発症している肥満病態は、肝臓や小腸などの主要な組織のみならず皮膚においても薬物体内動態関連因子を変動させることから、それらに基づいた薬物療法を実施することが重要であることが示された。

その他、循環器疾患である心不全時では心拍出量の低下に伴う臓器血流量低下が、呼吸器疾患時には血中の酸素濃度の低下に伴う代謝活性の低下が、また炎症疾患においてCYP3A活性の低下が報告されており、今後もこれら情報を集約したガイドライン等に沿った薬物療法の構築が望まれる。

③医薬品添加物による血中濃度の変動

医薬品添加物は、有効成分とともに製剤において重要な物質であり、製剤化の簡便性や品質の安定性向上のみならず、有効成分の安定性・放出性を調整し体内動態を制御することを目的の一つとして添加されている。たとえば、タケプロンOD錠の主成分であるランソプラゾール自体は酸性条件で容易に分解することから、医薬品添加物メタクリル酸コポリマーLDなど多種の医薬品添加物を加えることにより胃内(酸性)では安定で腸内(アルカリ)で徐放的に有効成分を溶出する腸溶性製剤として開発された。このような製剤は、当然非臨床試験ならびに臨床試験において製剤に含まれる有効成分と医薬品添加物のレシピで薬物動態試験が実施されており、本条件での血中濃度推移が担保されている。一方臨床では、前述のとおり多剤併用療法が実施されており複数の有効成分だけでなく多種多様な医薬品添加物が同時に投与され、または経口摂取できない患者に対しては水道水や温湯にて溶解し投与することがある。製剤開発段階では想定できない医薬品添加物と有効成分の相互作用が生じていると考えられるが、現状、医薬品添加物による体内動態の変動は臨床においてほとんど考慮されていない。

我々はこれまで医薬品添加物が薬物動態に及ぼす影響について様々な研究を推進してきた。腹膜播種に対してタキサン系抗がん剤の腹腔内投与または腹腔内温熱化学療法の有効性が報告されているが、腹腔内投与後のタキサン系抗がん剤の体内動態に関しては不明な点が多かった。そこでタキサン系抗がん剤であるタキソテル(ドセタキセル)およびタキソール(パクリタキセル)をラットに腹腔内投与しその後の腹腔内タキサン系抗がん剤の濃度推移を検討した結果、腹腔内濃度推移はパクリタキセルと比ドセタキセルで速やかに減衰した。タキソテルおよびタキソールはそれぞれ医薬品添加物としてポリソルベート80およびクレモホールELが添加されている。そこでそれぞれの医薬品添加物の濃度や種類を変更した薬液を調整しAH130細胞への取込量を検討したところ、細胞内取込の抑制作用はポリソルベート80よりクレモホールELで強いこと、また両医薬品添加物ともにその濃度に依存的して細胞内取込抑制作用が増強することが示された¹⁰⁾(図2)。また我々は同じクレモホールELを医薬品添加物として含むネオオーラル(シクロスポリン)を用いシクロスポリンの血中濃度に及ぼすクレモホールELの影響について検討したところ、ネオオーラルの静脈内投与後にクレモホールELを追加投与することによりシクロスポリンの血中濃度が上昇することを認めた¹¹⁾(図3)。その要因として、クレモホールELはシクロスポリンの赤血球内取り込み阻害作用または血管内膜に吸着したシクロスポリンの血中への再溶解性作用を有することが示唆され、またクレモホールELを含有する他の製剤をネオオーラル投与後に静脈内投与した際にシクロスポリンの血中濃度が上昇することを認めた。以上の結果から個人間変動が大きい薬物の背景には薬物一薬

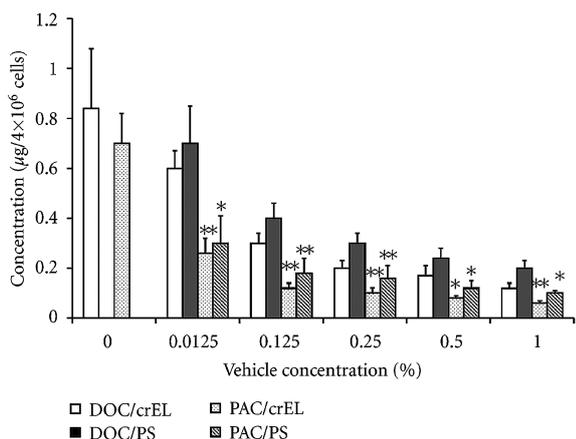
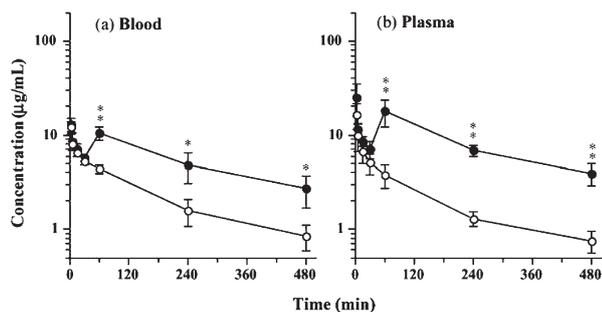


図2. ドセタキセル (DOC) およびパクリタキセル (PAC) を医薬品添加剤であるクレモホール EL (crEL) とポリソルベート 80 (PS) の各濃度で調整した薬液を, AH130 cell に添加し, 処置 30 min 後の細胞内薬物濃度を測定した. ***Significantly different from docetaxel at $P < 0.05$ and 0.01 , respectively. その結果, 添加剤の濃度依存的に細胞内への薬物取り込みが阻害された. (文献10より転載)



***Significantly different from rats in the 4.3% crEL group at $P < 0.05$ and 0.01 , respectively.

図3. シクロスポリン 10 mg/kg を静脈内投与し, 30分後にクレモホール EL 4.3% (○) および30% (●) を静脈内投与したときのシクロスポリンの全血 (a) および血漿 (b) 中濃度推移. クレモホール EL の投与により濃度依存的にシクロスポリンの血中濃度推移の上昇が確認された (文献11より転載)

物相互作用だけでなく, 医薬品添加物—薬物相互作用が一部関与していることを示唆した.

臨床では個々の患者の症状や病態にあった臨機応変な対応が必要になり, 例えば嚥下障害等で医薬品を経口摂取できない患者に対して, 日常的に水道水や温湯にて製剤を溶解し経管を用いて投与されることがある. しかし経管投与において径の大きい粒子による経管チューブの閉塞やマクロゴール 6000 の温湯溶解時の凝集物形成による問題が生じている. このような現象が臨床において度々発生する理由として, 製薬メーカーは開発段階において単剤だけでなく複数製剤が水道水によって溶解され経管投与されることが想定されていないことによる. 我々は, 当院病棟においてランソプラゾール OD錠とレボフロキサシン水和物錠を水道水で同時懸濁し経管投与を試みた際に, 経管チューブ内で橙色の凝集物が形成し投与

できなかった症例を経験した. これまでにそのような報告は無いことから, 我々はその要因を探るべく両製剤の有効成分ならびに医薬品添加物の組合せについて検討したところ, 中性条件下レボフロキサシン水和物がランソプラゾール OD錠に含まれるメタクリル酸コポリマー LD と接触し圧がかかる事によって凝集物を形成することが明らかとなった¹²⁾. 上記条件を有する他の製剤間でも同様に凝集物を形成することを認めており, 医薬品添加物は新たな相互作用による配合変化の要因になることを示した.

④腸内細菌叢による影響

腸内細菌叢は腸管内に生息している細菌群であり, 数万種類もの多種多様な菌が100兆個生息しているといわれている. これまでは, 腸内細菌叢は食事によって得られた食物繊維を分解しエネルギー源である短鎖脂肪酸を生成すること, 各種ビタミンの合成に関与すること, また腸内細菌叢のバランスが便秘や下痢などの便状態に影響することなどが報告されていた. また, 腸内細菌叢が薬物動態に与える影響として腸内細菌叢が分泌する酵素によりジゴキシンが不活性体に代謝されること, 胆汁中排泄された抱合体薬物の分解に関し薬物の腸肝循環を促進すること, また漢方薬に含まれるグリチルリチンをグリチルリチン酸に代謝し吸収可能な構造式に変化させることなどが報告されていた. 一方次世代シーケンサーの登場により微生物研究は飛躍的に発展し, 腸内細菌叢が宿主腸管免疫系に関連すること, 肥満やアレルギー, 自閉症などの各種疾患の発症に関与することが報告され, 腸内細菌叢は生体の恒常性維持に密接に関連していることが報告されている. 薬物動態に関連する報告としても, 腸内細菌叢が存在しない無菌マウス (GFマウス) および抗生物質処置マウスを用いた研究により, 腸内細菌叢が存在しないマウスの肝臓において多くの CYP 発現ならびに活性が低下すること¹³⁾, また2次胆汁酸であるリトコール酸やデオキシコール酸が CYP の発現調整に関与していること¹⁴⁾などが報告されている. 抗生物質投与は腸内細菌叢が大幅に減少した *dysbiosis* の状態になり薬物動態の変動が考えられる. 一方, 腸内細菌叢は日常生活, つまり食生活やストレスなどによっても変動することが知られている. そこで我々は, 現在食事により変動した腸内細菌叢が薬物の体内動態に影響するかを検討している. これまでに各種整腸剤を投与したプロバイオティクスモデルや可溶性食物繊維によるプレバイオティクスモデルを用い, いわゆる善玉菌を増やしたモデルを作成し肝臓や消化管における代謝酵素やトランスポーターについて検討したが, 薬物代謝酵素やトランスポーター発現の大幅な変動は認められなかった. 一方我々はこれまでに経口で食事が取れない患者に対して用いられる経腸栄養剤が肝臓や消化管における代謝酵素やトランスポーターを変動させることにより一部

の薬物動態を変動させることを報告している¹⁵⁾。一方その要因は不明であったが、経腸栄養剤には善玉の腸内細菌叢の増殖に関連する食物繊維の含有量が少ないことが原因ではないかと仮説を立て、現在検討している。その結果、経腸栄養剤処置ラットにおいて、善玉菌である *Bifidobacterium* 属が100分の1に低下すること、さらに消化管において *cyp1a* の発現が大幅に増加することを認めており、栄養療法により薬物の体内動態が変動することが示唆された。今後も継続しその詳細な要因や実際の薬物療法に及ぼす影響について検討する予定である。

ま と め

体内に投与された薬物が有効性や副作用を示すまでは、薬物が標的臓器に至るまでの薬物動態学 pharmacokinetics と標的組織に移行した薬物が受容体等に作用する薬力学 pharmacodynamics の2つの学問で考えることが出来る。一般的に薬物の有効性や副作用発現における個体差は、薬力学より薬物動態学の寄与が大きいことが知られており、薬物動態を理解することは適切な薬物動態を実施するうえで重要である。今回薬物動態を変動させる要因として、薬物相互作用、各種病態、医薬品添加物、腸内細菌叢について我々の研究成果を交えて報告したが、上記以外の因子として遺伝子多型、年齢、性差、妊娠など様々な因子が関連する。これら薬物動態の変動因子を理解することによって予め個々の患者の薬物動態をシミュレーションすることが可能になり、個々の患者のためのプレジジョンメディスンつまり最大の効果と最小の副作用による薬物療法が可能になると考えられる。今後も臨床で生じた症例をベースとしたリバーストランスレーショナルリサーチにより個体差の要因を明らかにしていきたい。

謝 辞

本総説執筆にあたりご指導賜りました金沢大学大学院医薬保健学総合研究科臨床薬理動態学分野 崔 吉道教授に深謝いたします。また、これまでご指導頂きました恩師である金沢大学名誉教授 宮本 謙一先生および横川 弘一先生に感謝の意を表します。最後に執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長の土屋 弘行教授ならびに関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 鳥羽研二ほか. 日老医誌 1999, 36:181-185.1999
- 2) Kojima T, Akishita M, Nakamura T et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 12:425-430. 2012
- 3) Yokogawa K, Shimada T, Higashi Y et al. Modulation of *mdr1a* and *CYP3A* gene expression in the intestine and liver as

possible cause of changes in the cyclosporin A disposition kinetics by dexamethasone. *Biochem Pharmacol.*63:777-783, 2002.

4) Shimada T, Terada A, Yokogawa K et al. Lowered blood concentration of tacrolimus and its recovery with changes in expression of *CYP3A* and *P-glycoprotein* after high-dose steroid therapy. *74:1419-1424*, 2002.

5) Jin M, Shimada T, Yokogawa K et al. Contributions of intestinal *P-glycoprotein* and *CYP3A* to oral bioavailability of cyclosporin A in mice treated with or without dexamethasone. *Int J Pharm.*309:81-86, 2006.

6) Shimada T, Aoki Y, Yokogawa K et al. Influence of cytarabine and cyclophosphamide on the disposition kinetics of cyclosporin A after bone marrow transplantation. *Transpl Int.* 16:788-793, 2003.

7) Jin M, Shimada T, Shintani M et al. Long-term levothyroxine treatment decreases the oral bioavailability of cyclosporin A by inducing *P-glycoprotein* in small intestine. *Drug Metab Pharmacokinet.*20, 324-330, 2005.

8) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y et al. A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling. *Clin Pharmacokinet.*48:653-66, 2009

9) Sawamoto K, Huang TT, Sugimoto N et al. Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 29:341-347, 2014.

10) Miyamoto K, Shimada T, Sawamoto K et al. Disposition kinetics of taxanes in peritoneal dissemination. *Gastroenterol Res Pract.*963403, 2012.

11) Jin M, Shimada T, Yokogawa K et al. Cremophor EL releases cyclosporin A adsorbed on blood cells and blood vessels, and increases apparent plasma concentration of cyclosporin A. *Int J Pharm.*293:137-144, 2005.

12) Nakagawa Y, Suzuki T, Shimura Y et al. Aggregation in a Suspension of Lansoprazole OD Tablets and Levofloxacin Hydrate Tablets in Water. *Jpn J Pharm Health Care Sci.*43:26-33, 2017.

13) Björkholm B, Bok CM, Lundin A et al. Intestinal microbiota regulate xenobiotic metabolism in the liver. *PLoS One.*4:e6958, 2009

14) Kuno T, Hirayama-Kurogi M, Ito S, Ohtsuki S. Reduction in hepatic secondary bile acids caused by short-term antibiotic-induced dysbiosis decreases mouse serum glucose and triglyceride levels. *Sci Rep.* 8:1253, 2018.

15) Higashi K, Tanaka C, Imanishi K et al. Influence of long-term enteral nutrition on pharmacokinetics of digoxin in rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 28:44-52, 2013.