

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590175

研究課題名(和文) 部位差を考慮した薬物の消化管吸収性評価システムの構築とその製剤設計最適化への応用

研究課題名(英文) Regional Difference in the Effect of Influx/Efflux Transporters and Metabolic Enzymes on Intestinal Drug Absorption

研究代表者

白坂 善之 (Shirasaka, Yoshiyuki)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：60453833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ラットを用いた検討により、薬物の消化管吸収にP-gpおよびOATPが関与している可能性が示され、それらの影響に消化管部位差が存在することが示唆された。また、OATP2B1上には特徴の異なる複数の基質結合部位が存在することが示唆された。一方、CYP3A代謝評価ではCYP3A4のみならずCYP3A5を考慮することの重要性が、CYP2C19を介した薬物間相互作用評価では代謝物の影響を考慮することの重要性が示された。本研究成果によって、より高精度な薬物吸収性評価法を提唱するために、トランスポーター活性、代謝酵素活性ならびにそれらの消化管部位差や結合サイトなどの情報を組み込むことの重要性が示された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we aimed to clarify the site-specific contribution of transporters and metabolic enzymes to the intestinal drug absorption. The rat in situ studies with talinolol and colchicine demonstrated site-specific drug absorption presumably due to differential expression and function of OATP and P-gp. Further analysis revealed presence of multiple binding sites on OATP2B1 with different affinity for drugs. Meanwhile, microsomal studies demonstrated that CYP3A5 genotype and expression level have a significant impact on inhibitory potency for CYP3A-catalyzed drug metabolism, but that the magnitude of its effect is inhibitor-substrate pair specific. The results of the study focusing on CYP2C19 show that, although metabolites contribute to in vivo DDIs, their relative abundance in circulation does not predict their contribution to in vivo DDI risk. These findings revealed involvement of influx/efflux transporters and metabolic enzymes in the intestinal drug absorption process.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬学 薬物動態学 経口吸収 徐放性製剤 トランスポーター 代謝酵素 薬物間相互作用 生体分子

1. 研究開始当初の背景

近年、新たに承認される医薬品の数は日米欧共に年々減少している。特に、多くの製薬企業で第一指針となっている「経口剤」の開発では、臨床試験段階での吸収性不良が原因となった開発中止が度々生じ、その医薬品開発に大きな影響を与えている。したがって、臨床試験に入る前に、候補化合物の吸収性を精度良く予測することが重要となる。しかしながら、近年のより複雑で多様な構造を有した化合物の創製はその吸収動態予測そのものを複雑化させ、従来の *in vitro* 吸収評価法の精度に混乱を与えている。その原因の一つとして、十二指腸、空腸、回腸、大腸などの消化管部位に起因した薬物吸収部位差が考えられている。全長 5~8m と長い腸管は、全ての部位が均一な特徴を有しているわけではなく、pH 環境、粘液量、絨毛構造、機能タンパク質などその粘膜環境が部位毎に大きく異なっている。特に、消化管上皮細胞に発現する機能タンパク質「トランスポーター」や「代謝酵素」の発現部位差は、薬物吸収動態に大きな影響を及ぼす可能性が示唆されている。したがって、消化管全体を均一の組織と捉えた従来の *in vitro* 吸収性評価法では、高精度な吸収性評価や投与剤形の決定に対し十分な貢献を期待できない。そこで本研究では、トランスポーターおよび代謝酵素などの消化管部位特性を速度論的に解析し、最終的に薬物の吸収部位特性を考慮した新しい吸収性評価システムを構築することにより、薬物の吸収性を最大限に引き出せる製剤化戦略に貢献していくという着想に至った。

2. 研究の目的

消化管は全ての部位が均一な環境と特徴を有しているわけではなく、例えば、トランスポーターや代謝酵素の発現量は十二指腸、空腸、回腸、大腸で顕著な部位差を有しており、それらの薬物吸収動態への影響が示唆されている。したがって、消化管全体を均一の組織として捉えている従来の *in vitro* 評価法では、高精度な吸収性評価や投与剤形の決定に対し十分な貢献を期待できない。そこで本研究では、トランスポーターや代謝酵素などの消化管部位特性を速度論的に解析し、最終的に“薬物の吸収部位特性を考慮した吸収性評価システム”を構築すると共に、その成果を“吸収部位特性に基づいた製剤設計の最適化”に応用し、より高い吸収性を確保できる創薬戦略に貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、主に下記に示した計画(概要)で進めた。すなわち、

- (1) *In situ* ラット消化管吸収実験による各薬物の十二指腸、空腸、回腸ならびに大腸膜透過性の評価
- (2) 部位依存的な消化管膜透過性に対する原

因分子(トランスポーターおよび代謝酵素)の同定

- (3) 原因トランスポーターおよび代謝酵素分子における消化管発現の定量とクローニング
- (4) 原因トランスポーターおよび代謝酵素分子の遺伝子導入細胞の作製と膜透過実験によるその評価
- (5) トランスポーターおよび代謝酵素発現部位差を速度論的に導入した薬物吸収評価法を構築

具体的には、本研究はヒトでの評価が困難であるため、ヒトを十分に考慮した上での動物(ラット)実験が基本となった。まず、実際に影響することが推察されるトランスポーター遺伝子(OATP1A2、OATP2B1、Oatp1a5、Oatp2b1、P-gp(MDR1/Mdr1a)、BCRP/Bcrp)を LLC-PK1 細胞あるいはアフリカツメガエル卵母細胞(oocyte)に導入し *in vitro* 実験系を構築した。本 *in vitro* 実験系を用い各消化管トランスポーターの活性を評価し薬物動態パラメータを得ることとした。また、主要な代謝酵素である CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19 による薬物代謝活性は、ヒト肝ミクロソームなどによる *in vitro* 実験系を用い、その薬物動態学パラメータを得ることとした。一方、ラット消化管を用いて *in situ* 実験(closed loop method)を行い、得られた膜透過性と *in vitro* 実験の結果を速度論的に比較し、各トランスポーターおよび代謝酵素の消化管吸収過程に対する寄与を解析した。

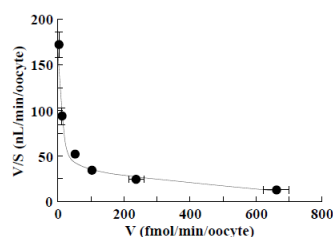
4. 研究成果

ラット *in situ* closed loop 法により、消化管各部位における talinolol の膜透過性を算出したところ、空腸 > 回腸 > 大腸と消化管の上部から下部にかけてその膜透過性が有意に低下する傾向が認められた。P-gp 選択的阻害剤として itraconazole (ITZ)を併用したところ、talinolol の膜透過性は control に比べ、いずれの部位も有意に上昇した。各部位に対する P-gp 阻害効果の程度に有意な差は得られなかったが、回腸 > 大腸 > 空腸となる傾向が観察され、ラット小腸における P-gp 発現量を示したこれまでの報告と矛盾のない結果となった。さらに、ITZ と共に P-gp および Oatp1a5 両阻害剤である naringin を併用したところ、talinolol の膜透過性は ITZ 単独併用下と比べ、いずれの部位においても有意に減少した。また、その阻害効果は、空腸 > 回腸 > 大腸となり消化管上部ほど大きな効果が観察された。次に、P-gp 選択的基質として colchicine を用い同様の検討を行ったところ、消化管各部位における colchicine の膜透過性は大腸 > 回腸 > 空腸と消化管の上部から下部にかけてその膜透過性が有意に上昇する傾向が認められ、ITZ 併用下においてその膜透過性は control に比べ、いずれの部位も有意な上昇を示した。各部位に対する P-gp 阻害効果の程度に有意な差があり、回腸 > 大腸 > 空腸となる傾向が観察され、ラット小腸における P-gp 発現量を

示したこれまでの報告と矛盾のない結果となった(2)。以上の結果より、消化管における talinolol および colchicine の吸収に P-gp あるいは Oatp1a5 が関与している可能性が示され、それらの影響に消化管部位差が存在することが示唆された。特に、P-gp については薬物の吸収障壁として機能していることが知られていることから、消化管下部にかけて発現が高くなる消化管部位特性が、吸収動態の改善を目的とした薬物の徐放化により吸収性低下を招く可能性が推察される。

一方、talinalol は P-gp のみならず吸収型トランスポーターの一つ OATP2B1 の基質となることも知られている。OATP2B1 を介した薬物吸収過程においては、fruit juice (FJ)の併用によりその吸収性が低下することが推測され、実際に talinalol は grapefruit juice (GFJ)との併用によりその吸収性は低下する。しかしながら、OATP2B1 の基質薬物と GFJ との相互作用に着目すると、必ずしも吸収性の低下は観察されず、その相互作用には基質依存性が存在する。そこでまず、OATP2B1 上に特性の異なる複数の基質結合部位 (multiple binding sites: MBS)が存在し、吸収特性や相互作用特性に基質依存性を生じさせている可能性について検討を行った。OATP2B1 を介した estrone 3-sulfate (E13S) 輸送の濃度依存性試験の結果、Eadie-Hofstee plot により二相性が観察され、OATP2B1 上に E13S を輸送する

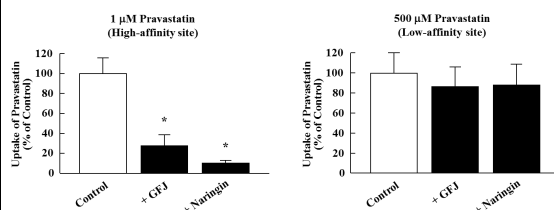
2 つの基質結合部位の存在が示唆された。得られたパラメータを用いて、各基質結合部位の寄与率を推定した結果、高/低親



和性基質結合部位 (high/low affinity site)がそれぞれ 0.005 μ M と 50 μ M でほぼ分離評価できると判断された。各濃度における阻害効果、pH 依存性の検討結果から、両 affinity site の阻害剤感受性が異なり、pH 依存性は low affinity site 特異的であることが示された。以上より、OATP2B1 上には特徴の異なる少なくとも 2 つの基質結合部位の存在が示唆され、MBS 仮説が支持された。

次に、OATP2B1 の基質でありながら臨床試験において GFJ との併用によって相互作用を生じない pravastatin と、吸収性の低下が観察される fexofenadine を用いて、MBS が GFJ-薬物間相互作用の規定因子となる可能性を検討した。OATP2B1 を介した両薬物の輸送には二相性が観察された。得られた kinetic parameter より、両 affinity site の寄与率を各薬物に対して推定した結果、両薬物ともに臨床投与量においては low affinity site の寄与が大きいことが推測された。GFJ による阻害試験の結果、pravastatin に関しては high affinity site が GFJ により阻害され、low affinity site は阻

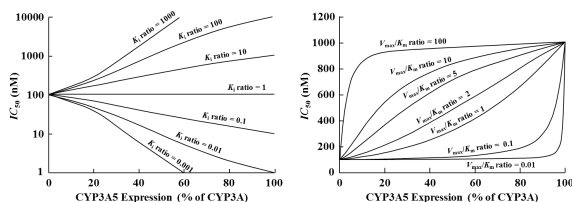
害されなかった。一方、fexofenadine に関しては high affinity site は GFJ による阻害を受けないと考えられ、low affinity site が特異的に阻害された。以上の *in vitro* 実験結果から臨床投与量では fexofenadine のみが GFJ と相互作用することが予測されたが、これは臨床試験



結果と対応するものであった。以上より、OATP2B1 上に特徴の異なる MBS が存在することが示唆され、OATP2B1 の基質薬物間で輸送部位が異なるだけでなく、同一薬物であってもその濃度/投与量により主たる輸送部位が変化する可能性が示唆された。したがって、OATP を介した薬物吸収あるいは相互作用を評価するためには、薬物の消化管吸収部位差のみならず、その投与量に依存した基質認識性についても考慮する必要があると考えられた。

一方、近年では上述したような消化管トランスポーターを介した GFJ-薬物間相互作用が注目されているものの、これらの薬物動態的相互作用は、元来、消化管に発現する代謝酵素(CYP)を介したものが主なメカニズムとして重要視されてきた。そこで次に、CYP3A を介した薬物間相互作用(drug-drug interaction, DDI)を適切に予測できる方法論を確立することを最終目的として、CYP3A 阻害パラメータ IC_{50} 値 (あるいは K_i 値) に関する詳細な検討と考察を行った。CYP3A4 は主に小腸および肝臓に発現しており、多様な薬物の代謝過程ならびに相互作用に参与する。一方、CYP3A4 と類似構造を有する CYP3A5 は、その発現特性 (小腸や肝臓などでの発現) のみならず基質認識性においても高い類似性を示す。また、CYP3A5 発現はその多様な遺伝子多型に基づいて大きな個体差を示すことが明らかにされており、例えば、CYP3A5*1/*1 あるいは CYP3A5*1/*3 を有する健常人は CYP3A5*3/*3 (6981 A>G) を有する健常人に比べ顕著に高い CYP3A5 発現レベルを示す。したがって、CYP3A5 発現の個体差が、CYP3A (あるいは CYP3A4) を介した代謝過程ならびに阻害過程を複雑化する可能性が考えられる。そこで本研究では、各 CYP3A5 遺伝子型を有したヒト肝ミクロソーム (human liver microsome, HLM) と代表的 CYP3A 基質 (midazolam, MDZ および testosterone, TST) および阻害剤 (ketoconazole, KTZ) および itraconazole, ITZ) を用い、薬物の CYP3A 阻害活性 (K_i 値あるいは IC_{50} 値) に対する CYP3A5 発現の影響について詳細な検討を行った。その結果、MDZ および TST 代謝に対する KTZ および ITZ の IC_{50} 値は、CYP3A5*3/*3 遺伝子型を有する HLM に比べ

CYP3A5*1*1 および CYP3A5*1/*3 遺伝子型を有する HLM で有意に高いことが示された。CYP3A5*1*1 および CYP3A5*1/*3 遺伝子型を有する HLM における CYP3A5 発現レベルは CYP3A5*3/*3 遺伝子型を有する HLM に比べて有意に高かったことから、これら IC_{50} 値の上昇は薬物代謝過程における CYP3A5 の関与ならびに CYP3A4/CYP3A5 間における阻害活性の違いに起因していると推察された。次に、各 HLM における CYP3A5 発現と得られた IC_{50} 値の関係について考察を試みたところ、MDZ および TST 代謝に対する ITZ の IC_{50} 値は著しい CYP3A5 発現レベル依存性を示した一方で、KTZ の IC_{50} 値においては高い依存性は観察されなかった。また、CYP3A5 の影響を考慮した速度論モデルを構築し IC_{50} 値に対する CYP3A5 発現の影響をシミュレートしたところ、その予測値と実測値の間に良好な相関関係が観察された。さらに、仮想パラメータを用いたシミュレーション解析により、CYP3A4/CYP3A5 間における K_i ratio (阻害剤) および V_{max}/K_m ratio (基質薬物) が、 IC_{50} 値の CYP3A5 発現依存性に対する規定因子となることが明らかとなった。以上より、CYP3A を介した DDI は CYP3A5 遺伝子型および発現レベルにより規定されている可能性が示された。特に、これらの影響は CYP3A4/CYP3A5 間における阻害剤の K_i 値および基質薬物の V_{max}/K_m 値の違いに起因していることが示唆



された。また、CYP3A5 代謝過程を考慮したモデル解析により、CYP3A5 発現レベル依存的な IC_{50} 値を予測できることが実証された。

一方、米国食品医薬品局 (FDA) や欧州医薬品庁 (EMA) は、現在の DDI 評価ガイドランスの中で、代謝物の血中濃度や薬物動態パラメータに基づき考慮すべき代謝物を判定する基準を提示するなど、薬物とその代謝物を複合的に評価することを推奨している。そこで次に、omeprazole (OMP) とその代謝物をモデル薬物として用い、医薬品代謝において最も重要な代謝酵素分子種である「CYP3A4」ならびに「CYP2C19」を介した DDI リスク評価に対する代謝物の影響を考察することを目的とした詳細な検討を行うことにした。ヒトでは OMP は主に CYP2C19 によって 5-hydroxyomeprazole (OHOMP)、5-O-desmethyl omeprazole (DM-OMP)、carboxyomeprazole (C-OMP) に、CYP3A4 によって omeprazole sulfone (OMP-S) に代謝される。健常人に OMP (20 mg) を経口投与したところ、血中からは OMP に加え、OHOMP、DM-OMP、C-OMP、OMP-S といった代謝物が 30 分後から検出された。これらの代謝物のうち、血中濃度が

FDA 基準 (総代謝物 AUC/ 親化合物 AUC 0.25) を満たしたのは OH-OMP、OMP-S、C-OMP の 3 つであった。不可逆的阻害では非結合型代謝物の濃度が重要となることから、非結合型代謝物 AUC/親代謝物 AUC 0.25 を判定基準とすると、基準を満たしたのは OH-OMP、DM-OMP、C-OMP の 3 つであった。これらの結果から、血中濃度や総代謝物の AUC で評価する FDA 基準の場合、DM-OMP が DDI リスク評価の対象から除外されてしまう可能性が示され、FDA と EMA の間で、重要代謝物の選定結果に違いが生じていることが明らかとなった。次にヒト肝ミクロソームを用いて OMP およびその代謝物による可逆的および不可逆的阻害作用を調べ、反応速度パラメータを求めた。その結果、可逆的阻害の FDA 基準 ($[I]/K_i > 0.1$) を満たしたものは CYP2C19、CYP3A4 では OMP、代謝物ともに存在せず、CYP2C19 では OMP とその代謝物全体を合わせて評価したときのみ FDA 基準を満たした。一方、不可逆的阻害の評価値 (λ/k_{deg}) は、CYP2C19 では OMP が 5.2、DM-OMP が 0.12、OMP-S が 0.92、CYP3A4 では OMP が 1.23、DM-OMP が 0.11 だった。親化合物だけでなく代謝物も FDA 基準を満たしていた。これらから、OMP とその代謝物による CYP の阻害様式は主に不可逆的阻害を介したものだと考えられた。また、CYP2C19 の阻害に占める代謝物の寄与度は可逆的阻害では 47%、同じく CYP3A4 では 88% だった。ただし、いずれも主に不可逆的に阻害されることから、実際の代謝産物の寄与度は不可逆的阻害の寄与度で、CYP2C19 は 33%、CYP3A4 は 63% になると推測される。つまり、DDI のリスク評価で考慮すべき代謝物を FDA 基準に基づいて判定すると、DM-OMP は除外されるにもかかわらず、実際には CYP3A4 の不可逆的阻害への寄与度は 63% と最も大きいことになる。以上の研究結果から、適切な DDI リスク評価を行うにあたり、(1) 可逆的阻害に加え、不可逆的阻害による DDI リスク評価も行うことが重要であること、(2) さらに親化合物だけでなくその代謝物も複合的に評価することが重要であること、(3) 代謝物の重要性は血中濃度と必ずしも相関しないため、血中濃度や AUC のみでは生体内 DDI リスクを適切に評価できない可能性が示された。

今後は、他の種々薬物を用いて同様の検討を行い、薬物のヒト消化管吸収に及ぼす influx/efflux トランスポーターならびに代謝酵素の影響を精度良く評価出来る方法論の構築を目指し、最終的にこれら機能タンパク質の消化管部位特性を考慮した新しい吸収性評価システムの提唱を目指した研究を行う予定である。本研究の成果ならびに本研究により提唱される新しい消化管吸収性予測システムは、新規医薬品開発にはもちろんのこと、薬物間相互作用の予測など医薬品の適正使用に対しても貢献できると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

- 1) Shirasaka Y, Mori T, Murata Y, Nakanishi T, and Tamai I. Substrate- and dose-dependent drug interactions with grapefruit juice caused by multiple binding sites on OATP2B1. *Pharm Res. In press* (2014). 査読有
- 2) Kugai M, Uchiyama K, Tsuji T, Yoriki H, Fukui A, Qin Y, Higashimura Y, Mizushima K, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Yoshikawa T, Shirasaka Y, Tamai I, Naito Y, and Itoh Y. MDR1 is related to intestinal epithelial injury induced by acetylsalicylic acid. *Cell Physiol Biochem.* **32**(4):942-950 (2013). 査読有
- 3) Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, and Tamai I. Major active components in grapefruit, orange and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci.* **102**(9):3418-3426 (2013). 査読有
- 4) Shirasaka Y, Chang SY, Grubb MF, Peng CC, Thummel KE, Isoherranen N, Rodrigues AD. Effect of CYP3A5 expression on the inhibition of CYP3A-catalyzed drug metabolism: impact on modeling CYP3A-mediated drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* **41**(8):1566-1574 (2013). 査読有
- 5) Shirasaka Y, Sager JE, Lutz JD, Davis C, and Isoherranen N. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* **41**(7):1414-1424 (2013). 査読有
- 6) Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, Mori T, Nakanishi T, and Tamai I. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. *Drug Metab Dispos.* **41**(3):615-621 (2013). 査読有
- 7) Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, and Tamai I. Major active components in grapefruit, orange and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci.* **102**(1):280-288 (2013). 査読有
- 8) Arakawa H, Shirasaka Y, Haga M, Nakanishi T, and Tamai I. Active intestinal absorption of fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5. *Biopharm Drug Dispos.* **33**(6):332-341 (2012). 査読有
- 9) Sakuma S, Kanamitsu S, Teraoka Y, Masaoka Y, Kataoka M, Yamashita S, Shirasaka Y, Tamai I, Muraoka M, Nakatsuji Y, Kida T, and Akashi M. Involvement of Functional Groups on the Surface of Carboxyl Group-Terminated Polyamidoamine Dendrimers Bearing Arbutin in Inhibition of Na(+)/Glucose Cotransporter 1 (SGLT1)-Mediated d-Glucose Uptake. *Mol Pharm.* **9**(4):922-929 (2012). 査読有
- 10) Shirasaka Y, Mori T, Shichiri M, Nakanishi T, and Tamai I. Functional pleiotropy of organic anion transporting polypeptide OATP2B1 due to multiple binding sites. *Drug Metab Pharmacokinet.* **27**(3):360-364 (2012). 査読有

[学会発表](計 15 件)

- 1) Yoshiyuki Shirasaka, Amarjit S. Chaudhry, Timothy Wong, Justina C. Calamia, Nina Isoherranen, Allan E. Rettie, Erin G. Schuetz, and Kenneth E. Thummel. Interindividual Variability of CYP2C19-Catalyzed Drug Metabolism Due to Differences in the Diplotypes. 10th International ISSX Meeting. The Westin Harbour Castle, Toronto, Ontario, Canada (2013.09.30-10.03).
- 2) Jennifer E. Sager, Yoshiyuki Shirasaka, Justin D. Lutz, Connie Davis, and Nina Isoherranen. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by Omeprazole and its Metabolites. 18th International Conference on Cytochrome P450. Husky Union Building (HUB), University of Washington, Seattle, WA (2013.06.19).
- 3) Yoshiyuki Shirasaka. Impact of CYP3A5 Expression on CYP3A-Mediated Drug-Drug Interactions –Based on Research Abroad for Improving English, Experiencing Other Cultures, Meeting New People, Challenging Myself, and Becoming Global Expert in Pharmaceuticals-. 日本薬剤学会第 28 年会 東西合同グローバル GE セミナーワークショップ. ウィンクあいち (愛知県産業労働センター)/名古屋 (2013.05.25).
- 4) Yoshiyuki Shirasaka, Jennifer Sager, Justin Lutz, Connie Davis, and Nina Isoherranen. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by Omeprazole Metabolites and Their Contribution to Drug-Drug Interactions. 日本薬剤学会第 28 年会. ウィンクあいち (愛知県産業労働センター)/名古屋 (2013.05.25).
- 5) Yoshiyuki Shirasaka, Takeo Nakanishi, Taku Kasai, Megumi Scichiri, Kazuyuki Hayashi, Akio Nishiura, and Ikumi Tamai. A Role of Prostaglandin Transporter in Regulating PGE2 Release from Human Bronchial BEAS-2B Cells under Inflammatory Conditions. 第 26 回日本薬物動態学会年会. タワーホール船橋/千葉 (2012.11.21).

- 6) Takanori Mori, Yoshiyuki Shirasaka, Yukiko Murata, Takeo Nakanishi and Ikumi Tamai. Substrate-Dependent Drug-Grapefruit Juice Interactions Caused by Multiple Binding Sites on OATP2B1. 第26回日本薬物動態学会年会. タワーホール船橋/千葉 (2012.11.21).
- 7) Yukiko Murata, Megumi Shichiri, Takanori Mori, Yoshiyuki Shirasaka, Takeo Nakanishi and Ikumi Tamai. Long-Lasting Effect of Fruit Juice on Intestinal Absorptive Transporter OATP2B1. 第26回日本薬物動態学会年会. タワーホール船橋/千葉 (2012.11.21).
- 8) Yoshiyuki Shirasaka, Chi-Chi Peng, Shu-Ying Chang, Mary F. Grubb, Stephen R. Johnson, A. David Rodrigues, Kenneth E. Thummel, and Nina Isoherranen. Impact of CYP3A5 Expression on the Inhibition of CYP3A-Catalyzed Drug Metabolism: Considerations for Modeling CYP3A-Mediated Drug-Drug Interactions. 18th North American Regional ISSX Meeting. Hilton Anatole Dallas Hotel, Dallas, Texas, USA (2012.10.15).
- 9) Yoshiyuki Shirasaka, Takanori Mori, Megumi Shichiri, Satoshi Koyama, Yukiko Murata, Yusuke Hoshino, Takeo Nakanishi, and Ikumi Tamai. Functional Pleiotropy of OATP2B1 Due to Multiple Binding Sites. 第26回日本薬物動態学会年会. 広島国際会議場/広島 (2011.11.16).
- 10) Ikumi Tamai, Yoshiyuki Shirasaka, and Takeo Nakanishi. Drug Absorption and Interaction on Intestinal Transporters. 第26回日本薬物動態学会年会. 広島国際会議場/広島 (2011.11.16).
- 11) Takanori Mori, Yoshiyuki Shirasaka, Megumi Shichiri, Satoshi Koyama, Yukiko Murata, Yusuke Hoshino, Takeo Nakanishi, and Ikumi Tamai. Variability of Fruit Juice-Drug Interaction in Absorption Process Caused by Multiple Binding Sites on OATP2B1. 第26回日本薬物動態学会年会. 広島国際会議場/広島 (2011.11.16).
- 12) 白坂善之. OATP/P-gp 基質薬物の消化管吸収動態解析に基づく徐放性製剤設計の最適化. 日本薬学会 経口吸収フォーカスグループ 第2回会宿討論会. KKR 京都「くに荘」/京都 (2011.09.05).
- 13) Yoshiyuki Shirasaka, Takeo Nakanishi, Peter Langguth, and Ikumi Tamai. Attenuation of Oral Absorption of P-glycoprotein Substrate Drugs by Administrating in Controlled-Release Formulation. International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products. Kobe International Conference Center/Kobe, Japan (2011.06.30).
- 14) 白坂善之、Peter Langguth、中西猛夫、玉

井郁巳. P-gp を介した薬物吸収動態解析に基づいた徐放性製剤設計の最適化. 日本薬学会第26年会. タワーホール船橋/東京 (2011.05.29).

- 15) Megumi Shichiri, Yoshiyuki Shirasaka, Takanori Mori, Takeo Nakanishi, and Ikumi Tamai. Differential Interaction of Fruit Juices with Transporter-Mediated Absorption of Drugs. The 4th Asian Pacific ISSX Regional Meeting. Tainan, Taiwan (2011.4.24).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
白坂 善之 (SHIRASAKA YOSHIYUKI)
金沢大学・薬学系・助教
研究者番号：60453833

(2) 研究分担者
玉井 郁巳 (IKUMI TAMAI)
金沢大学・薬学系・教授
研究者番号：20155237

(3) 研究分担者
中西 猛夫 (TAKEO NAKANISHI)
金沢大学・薬学系・准教授
研究者番号：30541742

(4) 連携研究者
該当者なし ()

研究者番号：