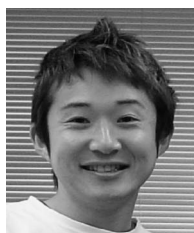


アドメノート

薬物体内動態に関わるトランスポーターと
臨床的諸問題(第4回)
OATP および P-gp を介した薬物吸収動態と
その相互作用: グレープフルーツジュースを巡る
薬物動態的相互作用の新展開

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学研究室
白坂善之



1. はじめに

経口剤は投与が簡便であるため、患者の Quality of Life (QOL) の観点からも薬物治療において最も望まれる剤型である。そのため、経口剤の使用は、臨床における治療の第一指針となる。

経口剤の体内動態において最も重要となるのは消化管吸収過程であり、医薬品の適正使用にとって消化管吸収機構の解明とその適切な評価は極めて重要である。近年の生体膜輸送研究の発展に伴い、消化管吸収過程に関わる生物学的要因として代謝酵素に並んでトランスポーターが注目されている。特に、トランスポーターの発現や機能に個人差が存在する場合には、薬物の吸収性が変動し血中濃度や薬効が変化する可能性が考えられる。また、トランスポーターは薬物-薬物間相互作用や薬物-食物間相互作用など多岐にわたる相互作用に関与する可能性を有している。したがって、薬物の消化管吸収に及ぼすトランスポーターの影響を明らかにすることは、薬物吸収動態の理解とそれに伴う医薬品開発の促進、さらには臨床における医薬品の適正使用に大きな意義を有する。

本総説では、消化管に発現する吸収型トランスポーターの一つである有機アニオントランスポーター(Organic anion transporting polypeptide, OATP)と排泄型トランスポーターの一つであるP糖タンパク質(P-glycoprotein, P-gp)に着目し、これを介した薬物吸収動態とその臨床的相互作用のメカニズムについて議論したい。

2. 薬物の消化管吸収動態における OATP および P-gp の影響

OATP は、プロスタグランジン、胆汁酸をはじめとした生理活性物質や、 β -ラクタム系抗生物質、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARBs)、 β_1 受容体遮断薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬など多様な薬物を基質として認識しこれらを細胞外から細胞内へ輸送する取り込み型のトラン

表1 ヒトおよびラット消化管における OATP/Oatp 発現

Species	OATP molecules	Intestinal expression profiles		
		mRNA	Protein	Localization
Human	OATP1A2	○	○	Apical
	OATP2B1	○	○	Apical
	OATP3A1	○	—	—
	OATP4A1	○	—	—
	OATP1C1	○	—	—
	OATP4C1	○	—	—
Rat	Oatp1a1	○	○	—
	Oatp1a4	○	○	—
	Oatp1a5	○	○	Apical
	Oatp2b1	○	—	—
	Oatp3a1	○	—	—
	Oatp4a1	○	—	—

—: not determined

スポーターである。OATP は、消化管、肝、腎、脳などの様々な組織に発現しており、上述したような生理活性物質や薬物などの体内動態に関与している。特に、消化管上皮細胞に発現する OATP は薬物の吸収促進に関与している可能性が考えられ、その機能と役割の解明に注目が注がれている。また、OATP には多数のサブタイプが存在しており、消化管上皮細胞に発現する OATP としては、ヒトでは OATP1A2, OATP2B1, OATP3A1, OATP4A1, OATP1C1 および OATP4C1 が、ラットでは Oatp1a1, Oatp1a4, Oatp1a5, Oatp2b1, Oatp3a1 および Oatp4a1 が mRNA レベルで報告されている(表1)¹⁻⁶⁾。しかし現在では、タンパク質レベルでの検出や刷子縁膜局在の解明を介して、ヒトでは OATP1A2 および OATP2B1 が、ラットでは Oatp1a5 が消化管で主に機能していると考えられている^{1,2,6)}。実際に当研究室でも、種々 *in vitro*, *in situ*, *in vivo* での検討により、抗ヒスタミン薬 fexofenadine や β_1 受容体遮断薬 talinolol, HMG-CoA還元酵素阻害薬 pravastatin および pitavastatin など多様な薬物の消化管吸収にこれら OATP/Oatp が関与している可能性を示している⁷⁻¹⁶⁾。このように、薬物の消化管吸収における OATP/Oatp の関与については徐々にあるものの認識されつつある。

一方、P-gp は、各種抗癌剤や免疫抑制剤など多様な薬物を基質として認識し、ATPの加水分解エネルギーを利用することによってこれら基質を細胞内から細胞外へ汲み出す排泄型のトランスポーターである。多くの組織において、P-gp は薬物をはじめとした生体異物が臓器実質に侵入することを防ぐとともに、尿、胆汁、腸管腔などの体外への排泄に関与しており、多くの薬物の体内動態に影響を及ぼしている。特に、消化管上皮細胞に発現する P-gp は

薬物の消化管吸収を妨げる障壁としての役割を担っていると考えられており、薬物の難吸収性や臨床的相互作用を引き起こす危険因子の一つとして大きな問題となっている^{17,18)}。

興味深いことに、上述した OATP と P-gp は幅広い基質認識性を有する点で類似している。したがって、一つの薬物が OATP および P-gp の両トランスポーターに同時に認識される可能性は十分に考えられ、その場合の薬物吸収動態や相互作用はより複雑化すると推察される。

3. 薬物-フルーツジュース間相互作用における P-gp の関与

薬物吸収動態を変動させる要因の一つとして、食事成分による相互作用が挙げられる。中でも、グレープフルーツジュース (grapefruit juice, GFJ) による薬物動態変動は臨床上的問題として注目視されている。1980年代に Bailey らによって薬物-GFJ 間相互作用が報告されて以来、その相互作用機構の解明に尽力が注がれてきたが、現在では GFJ 中成分 6',7'-dihydroxybergamottin による消化管上皮細胞内 CYP3A4 の阻害とこれに伴う吸収性の上昇が一般的な機序として受け入れられている¹⁹⁻²¹⁾。しかし、GFJ 併用下における相互作用が表 2 に示すような多様な薬物動態変動 (AUC の上昇, 低下, 未変動) を引き起こすことが報告されると、GFJ 相互作用の支配因子の一つとしてトランスポーターが注目されるようになった。例えば、GFJ が排泄型トランスポーターの一つである P-gp を阻害

し、薬物の吸収性を上昇させる可能性が示唆されている²³⁻²⁵⁾。しかし、P-gp の基質となる多くの薬物に関しては、同時に CYP3A4 の基質となる場合が多く、両タンパク質における吸収変動機構の分離評価に関する論議がしばしば展開されている。P-gp および CYP3A4 の基質薬物である cyclosporine A においてもその分離は困難であり、当初、その小腸上皮細胞膜透過過程において CYP3A4 代謝が主な規定因子であると考えられていた²⁶⁾。しかし、その後検討された cyclosporine A における BA の個体間変動と消化管における P-gp および CYP3A4 の発現レベルとの関連性解析から、cyclosporine A の BA 支配因子が CYP3A4 よりもむしろ P-gp にあることが示唆された²⁷⁾。したがって、cyclosporine A-GFJ 間相互作用に関しても、GFJ 中成分が P-gp を阻害することにより生じている可能性が考えられる²⁸⁾。しかしながら、P-gp の代表的基質薬物である digoxin に関しては、GFJ による吸収変動が生じないことが報告されており、GFJ と P-gp の相互作用に関しては、今後、さらに詳細な検討と考察が必要と考えられる^{29,30)}。

4. 薬物-フルーツジュース間相互作用における OATP の関与

近年、GFJ 併用下で薬物の血中濃度が低下する現象に対し、OATP 阻害に基づいた吸収性低下に起因するという新たな概念が提唱された。すなわち、CYP3A4 あるいは P-gp 阻害により薬物の吸収性が上昇するのみならず、

表 2 薬物の体内動態に及ぼすグレープフルーツの影響

グレープフルーツジュースの併用により BA が上昇する薬物		グレープフルーツジュースの併用により BA が変動しないあるいは低下する薬物	
抗感染症薬	中枢神経系薬	抗ぜんそく薬	中枢神経系薬
Artemether	Buspirone	Theophylline	Alprazolam
Erythromycin	Carbamazepine	抗凝結薬	Haloperidol
Saquinavir	Diazepam	Warfarin	Clomipramine
抗炎症薬	Midazolam	抗感染症薬	Clozapine
Methylprednisolone	Scopolamine	Clarithromycin	Phenytoin
抗高脂血症薬	Sertraline	Indinivir	エストロゲン薬
Atorvastatin	Triazolam	Itraconazole	17 β -estradiol
Lovastatin	エストロゲン薬	Quinine	ヒスタミン H1 受容体遮断薬
Simvastatin	Ethinylestradiol	抗炎症薬	Desloratadine
Pitavastatin	胃腸系治療薬	Prednisone	Fexofenadine
心血管作動薬	Cisapride	抗高脂血症薬	β_1 -受容体拮抗薬
Amiodarone	ヒスタミン H1 受容体遮断薬	Pravastatin	Celiprolol
Carvedilol	Astemizole	心血管作動薬	Talinolol
Felodipine	Terfenadine	Amlodipine	強心配糖体
Nifedipine	免疫抑制薬	Diltiazem	Digoxin
Sildenafil	Cyclosporine	Propafenone	
Verapamil	Tacrolimus	Quinidine	

OATP 阻害により薬物の吸収性が低下する可能性が示唆された。また、血中薬物濃度の低下は表 3 に示すようにオレンジジュース (orange juice, OJ) やアップルジュース (apple juice, AJ) など GFJ 以外のフルーツジュースによっても観察されている。例えば、非代謝性の抗ヒスタミン薬 fexofenadine は、GFJ, OJ および AJ との服用によっていずれもその BA が顕著に低下したことが報告され、最終的にこれらの臨床事実が GFJ 中成分 naringin による OATP1A2 阻害に起因すると考察されている^{2,31,32}。一方、当研究室では fexofenadine が OATP2B1 の基質となることを既に報告しているが、最近では OATP2B1 の遺伝子多型 (OATP2B1*3) により fexofenadine の AUC が有意に低下することを示唆すると共に、AJ 併用下では遺伝子多型の影響が観察されなかったことを報告した^{7,8,33}。OATP2B1*3 の影響に関しては、遺伝子導入細胞を用いた *in vitro* 実験によっても明白な効果が得られているため、本臨床結果は、fexofenadine-AJ 間相互作用が AJ による OATP2B1 阻害により生じていることを裏付けるものとなった³⁴。しかしながら、fexofenadine は OATP 基質であることが認識される以前から代表的な P-gp 基質薬物として広く認知されていたことから、GFJ 併用下において P-gp 阻害に基づいて AUC が上昇する可能性も有していた。したがって、上述した結果と考察はフルーツジュースが P-gp よりも OATP を優位かつ効果的に阻害したことで生じたと推察できる。これを支持するかたちとなった報告として、非代謝性の β_1 受容体遮断薬 talinolol と GFJ の相互作用が挙げられる。Talinolol は GFJ との併用により、ヒトにおいては AUC の低下が、ラットにおいては AUC の上昇という興味深い結果が報告されてい

表 3 OATP 基質薬物の体内動態に及ぼす種々フルーツジュースの影響

Fruit juice	Bioavailability		
	Increase	Decrease	Unchange
Grapefruit juice	Cyclosporin Pitavastatin Talinolol*	Fexofenadine Talinolol Celiprolol Acebutolol Etoposide Itraconazole	Pravastatin Digoxin Glibenclamide Itraconazole
Orange juice	Pravastatin	Fexofenadine Atenolol Celiprolol Ciprofloxacin	Levofloxacin
Apple juice		Fexofenadine Digoxin*	
Pomelo juice	Cyclosporin	Sildenafil	

*: rat data

る^{35,36}。これらの結果は、単にヒト-ラット間での種差を示すものではなく、GFJ が OATP と P-gp を競争的に阻害している可能性を示唆するものであった。当研究室では、本現象の要因が OATP と P-gp の競争的な関与によるものと推察しその実証を目的とした詳細な検討を試みている^{9,10}。

5. OATP/P-gp の相殺性に基づく talinolol-GFJ 相互作用解析

P-gp (ヒト MDR1/ラット Mdr1a) 発現 LLC-PK1 細胞により talinolol が MDR1 および Mdr1a の基質となることが示され、さらに、OATP/Oatp 発現 oocyte によりヒト OATP1A2, OATP2B1 およびラット Oatp1a5 の基質となることが明らかとなった^{9,10}。一方、Oatp1a5 による talinolol 輸送は GFJ 中成分 naringin により阻害され、その IC_{50} 値は $12.7 \mu\text{M}$ と算出された。また、Mdr1a による talinolol 輸送も naringin により阻害され、その IC_{50} 値は $603.8 \mu\text{M}$ と算出された。したがって、低濃度の naringin により Oatp1a5 が阻害され吸収性が低下し、高濃度の naringin により Oatp1a5 に加え Mdr1a も阻害され吸収性が回復する可能性が考えられた。そこで次に、talinoalol の消化管吸収に及ぼす Oatp1a5 の影響を観察することを目的に、種々濃度の naringin 併用下におけるラット小腸膜透過性の評価を試みた (図 1)。その結果、talinoalol の小腸膜透過性は低濃度 ($200 \mu\text{M}$) naringin 存在下で有意に低下し、高濃度 ($2000 \mu\text{M}$) naringin 存在下で有意に上昇した。さらに、実際の GFJ の影響を観察することを目的と

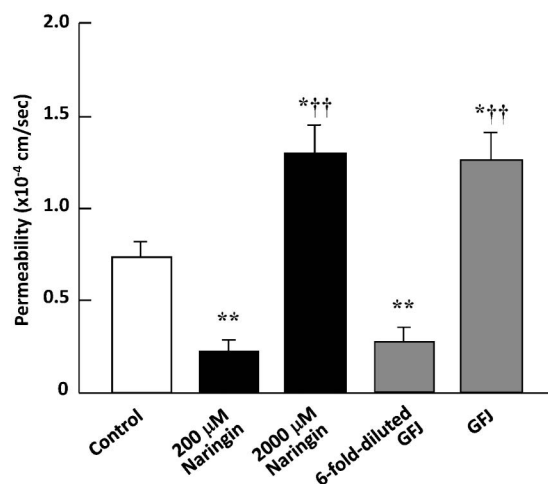


図 1 Talinolol のラット小腸膜透過性に及ぼす naringin およびグレープフルーツの影響

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, significantly different from permeability without GFJ.

†† $P < 0.01$, significantly different from permeability with 6-fold-diluted GFJ. Data are shown as the mean \pm SEM ($n = 3$).

して、市販の GFJ (naringin 含有量は1198 μM であった)を用いて同様の検討を試みた。その結果、talinalolのラット小腸膜透過性は GFJ 存在下で有意に上昇した一方で、6倍希釈 GFJ (naringin 含有量は約200 μM となる)存在下では有意に低下し、naringin 濃度依存的な影響と矛盾のない結果が得られた(図1)。また、*in vivo*経口投与後におけるtalinalolのAUCも同様なnaringin濃度依存的な変動傾向が観察されたことから、talinalolの消化管吸収過程においてOatp1a5とMdr1aが相殺的に機能している可能性が示唆された。

一方、OATP1A2、OATP2B1およびMDR1を介したtalinalol輸送に対するnaringinの阻害効果は、その IC_{50} 値としてそれぞれ342.7 μM 、 $>2000 \mu\text{M}$ および $>2000 \mu\text{M}$ と算出された。したがって、市販GFJ中のnaringin濃度が1198 μM であったことを考慮すれば、GFJの併用によりラットではMdr1aおよびOatp1a5が阻害されることにより吸収性が上昇し、ヒトではOATP1A2のみが阻害されることにより吸収性が低下する可能性が推察できた。すなわち、talinalol-GFJ間相互作用に見られるヒト/ラット間種差はnaringinの親和性(IC_{50} 値)の違いに起因していると考えられた。以上の検討から最終的に、talinalol-GFJ間相互作用について、ヒトではGFJ(およびその主成分naringin)がMDR1よりもOATP1A2を優位に阻害したことによりAUCの低下を引き起こし、ラットではGFJがOatp1a5よりもMdr1aを効果的に阻害したことによってAUCの上昇を引き起こした可能性があることを報告した^{9,10}。しかしながら、現在のところ、OATP1A2の影響についてはその発現量とのコンセンサスが必ずしも得られていないため、naringin以外のGFJ成分がOATP2B1を阻害している可能性についても考慮する必要がある。OATP1A2とOATP2B1の影響とその定量的比較に対しては、今後も検討と議論を重ねていく必要がある。

7. 終わりに

以上、本稿では、OATPおよびP-gpを介した薬物吸収動態とその相互作用についてGFJが引き起こす薬物動態的相互作用の視点から概説した。一つの薬物がCYP3A4に加えOATPおよびP-gpの両トランスポーターに認識される場合、GFJを巡る薬物動態的相互作用はより複雑なものとなる可能性が考えられる。さらに、近年、OJが消化管OATP/Oatp発現を誘導しpravastatinのヒトおよびラット消化管吸収を上昇させる可能性が見出されている⁵。このように、GFJやOJなどで生じる薬物の相互作用はCYP3A4阻害で説明される単純な解釈のみでは不十分であり、広範な知識に基づく考察が必要である。一方、CYP3A4、OATPおよびP-gpはいずれも基質認識性が広

い点で類似しており、これら機能タンパク質に重複認識されるような薬物は今後も増大すると考えられる。したがって、薬物吸収動態とその相互作用を議論するにあたり、多様な影響因子を複合的に考慮した柔軟な考察を展開することは、製薬企業における医薬品開発あるいは臨床における医薬品の適正使用にとって重要かつ賢明な姿勢と言える。

参考文献

- 1) Tamai, I., Nezu, J., Uchino, H., Sai, Y., Oku, A., Shimane, M. and Tsuji, A.: Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273**: 251-260 (2000).
- 2) Glaeser, H., Bailey, D. G., Dresser, G. K., Gregor, J. C., Schwarz, U. I., McGrath, J. S., Jolicœur, E., Lee, W., Leake, B. F., Tirona, R. G. and Kim, R. B.: Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**: 362-370 (2007).
- 3) Kobayashi, D., Nozawa, T., Imai, K., Nezu, J., Tsuji, A. and Tamai, I.: Involvement of human organic anion transporting polypeptide. OATP-B (SLC21A9) in pH-dependent transport across intestinal apical membrane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **306**: 703-708 (2003).
- 4) Augustine, L. M., Markelewicz, R. J. Jr., Boekelheide, K. and Cherrington, N. J.: Xenobiotic and endobiotic transporter mRNA expression in the blood-testis barrier. *Drug Metab. Dispos.*, **33**: 182-189 (2005).
- 5) Koitabashi, Y., Kumai, T., Matsumoto, N., Watanabe, M., Sekine, S., Yanagida, Y. and Kobayashi, S.: Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. *Life Sci.*, **78**: 2852-2859 (2006).
- 6) Walters, H. C., Craddock, A. L., Fusegawa, H., Willingham, M. C. and Dawson, P. A.: Expression, transport properties, and chromosomal location of organic anion transporter subtype 3. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **279**: G1188-1200 (2000).
- 7) Nozawa, T., Imai, K., Nezu, J., Tsuji, A. and Tamai, I.: Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **308**: 438-445 (2004).
- 8) Kikuchi, A., Nozawa, T., Wakasawa, T., Maeda, T. and Tamai, I.: Transporter-mediated intestinal absorption of fexofenadine in rats. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **21**: 308-314 (2006).
- 9) Shirasaka, Y., Li, Y., Shibue, Y., Kuraoka, E., Spahn-Langguth, H., Kato, Y., Langguth, P. and Tamai, I.: Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta (1)-adrenoceptor antagonist talinalol mediated by p-

- glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp). *Pharm. Res.*, **26**: 560–567 (2009).
- 10) Shirasaka, Y., Kuraoka, E., Spahn-Langguth, H., Nakanishi, T., Langguth, P. and Tamai, I.: Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **332**: 181–189 (2010).
 - 11) Tamai, I., Takanaga, H., Maeda, H., Ogihara, T., Yoneda, M. and Tsuji, A.: Proton-cotransport of pravastatin across intestinal brush-border membrane. *Pharm. Res.*, **12**: 1727–1732 (1995).
 - 12) Shirasaka, Y., Suzuki, K., Nakanishi, T. and Tamai, I.: Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin mediated by organic anion transporting polypeptide. *Pharm. Res.*, **27**: 2141–2149 (2010).
 - 13) Shirasaka, Y., Suzuki, K., Shichiri, M., Nakanishi, T. and Tamai, I.: Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pitavastatin mediated by organic anion transporting polypeptide and P-glycoprotein/multidrug resistance 1. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, In press (2011).
 - 14) Maeda, T., Takahashi, K., Ohtsu, N., Oguma, T., Ohnishi, T., Atsumi, R. and Tamai, I.: Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin. *Mol. Pharm.*, **4**: 85–94 (2007).
 - 15) Tani, T., Gram, L. K., Arakawa, H., Kikuchi, A., Chiba, M., Ishii, Y., Steffansen, B. and Tamai, I.: Involvement of organic anion transporting polypeptide 1a5 (Oatp1a5) in the intestinal absorption of endothelin receptor antagonist in rats. *Pharm. Res.*, **25**: 1085–1091 (2008).
 - 16) Kato, K., Shirasaka, Y., Kuraoka, E., Kikuchi, A., Iguchi, M., Suzuki, H., Shibasaki, S., Kurosawa, T. and Tamai, I.: Intestinal Absorption Mechanism of Tebipenem Pivoxil, a Novel Oral Carbapenem: Involvement of Human OATP Family in Apical Membrane Transport. *Mol Pharm.* In press (2011).
 - 17) Shirasaka, Y., Sakane, T. and Yamashita, S.: Effect of P-glycoprotein expression levels on the concentration-dependent permeability of drugs to the cell membrane. *J. Pharm. Sci.*, **97**: 553–565 (2008).
 - 18) Shirasaka, Y., Masaoka, Y., Kataoka, M., Sakuma, S. and Yamashita, S.: Scaling of *in vitro* membrane permeability to predict P-glycoprotein-mediated drug absorption *in vivo*. *Drug Metab. Dispos.*, **36**: 916–922 (2008).
 - 19) Bailey, D. G., Spence, J. C. M. and Arnold, J.: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet*, **337**: 268–269 (1991).
 - 20) Bailey, D. G., Malcolm, J., Arnold, O. and Spence J. D.: Grapefruit juice-drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**: 101–110 (1998).
 - 21) Malhotra, S, Bailey, D. G., Paine, M. F. and Watkins, P. B.: Seville orange juice-felodipine interaction: Comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**: 14–23 (2001).
 - 22) Schmiedlin-Ren, P., Edwards, D. J., Fitzsimmons, M. E., He, K., Lown, K. S., Woster, P. M., Rahman, A., Thummel, K. E., Fisher, J. M., Hollenberg, P. F. and Watkins, P. B.: Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. *Drug Metab. Dispos.*, **25**: 1228–1233 (1997).
 - 23) Tian, R., Koyabu, N., Takanaga, H., Matsuo, H., Ohtani, H. and Sawada, Y.: Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm. Res.*, **19**: 802–809 (2002).
 - 24) Panchagnula, R., Bansal, T., Varma, M. V. and Kaul, C. L.: Co-treatment with grapefruit juice inhibits while chronic administration activates intestinal P-glycoprotein-mediated drug efflux. *Pharmazie.*, **60**: 922–927 (2005).
 - 25) Honda, Y., Ushigome, F., Koyabu, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Uchiumi, T., Kuwano, M., Ohtani, H. and Sawada, Y.: Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *Br. J. Pharmacol.*, **143**: 856–864 (2004).
 - 26) Gomez, D. Y., Wacher, V. J., Tomlanovich, S. J., Hebert, M. F. and Benet, L. Z.: The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**: 15–19 (1995).
 - 27) Lown, K. S., Mayo, R. R., Leichtman, A. B., Hsiao, H. L., Turgeon, D. K., Schmiedlin-Ren, P., Brown, M. B., Guo, W., Rossi, S. J., Benet, L. Z. and Watkins, P. B.: Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**: 248–260 (1997).
 - 28) Ducharme, M. P., Warbasse, L. H. and Edwards, D. J.: Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**: 485–491 (1995).
 - 29) Becquemont, L., Verstuyft, C., Kerb, R., Brinkmann, U., Lebot, M., Jaillon, P. and Funck-Brentano, C.: Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**: 311–316 (2001).
 - 30) Parker, R. B., Yates, C. R., Soberman, J. E. and Laizure, S. C.: Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy.*, **23**: 979–987 (2003).
 - 31) Dresser, G. K., Bailey, D. G., Leake, B. F., Schwarz, U. I., Dawson, P. A., Freeman, D. J. and Kim, R. B.: Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**: 11–20 (2002).
 - 32) Dresser, G. K. and Bailey, D. G.: The effects of fruit juices

- on drug disposition: a new model for drug interactions. *Eur. J. Clin. Invest.*, **33**: 10–16 (2003).
- 33) Imanaga, J., Kotegawa, T., Imai, H., Tsutsumi, K., Yoshizato, T., Ohyama, T., Shirasaka, Y., Tamai, I., Tateishi, T. and Ohashi, K.: The effects of the *SLCO2B1* c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet. Genomics.*, In press (2011).
- 34) Nozawa, T., Nakajima, M., Tamai, I., Noda, K., Nezu, J., Sai, Y., Tsuji, A. and Yokoi, T.: Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**: 804–813 (2002).
- 35) Spahn-Langguth, H. and Langguth, P.: Grapefruit juice enhances intestinal absorption of the P-glycoprotein substrate talinolol. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **12**: 361–367 (2001).
- 36) Schwarz, U. I., Seemann, D., Oertel, R., Miehle, S., Kuhlisch, E., Fromm, M. F., Kim, R. B., Bailey, D. G. and Kirch, W.: Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**: 291–301 (2005).