

薬物体内動態と MDR1 発現量に関連した MDR1 遺伝子型

中村 任

MDR1 Genotypes Related to Pharmacokinetics and MDR1 Expression

Tsutomu NAKAMURA

Department of Hospital Pharmacy, School of Medicine, Kobe University, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received May 23, 2003)

The multidrug-resistant transporter encoded by the *MDR1* gene belongs to the ATP-binding cassette superfamily of membrane transporters. It is involved not only in the acquisition of multidrug-resistance phenotypes in cancer cells but also in normal tissues such as the brain, kidneys, liver, and intestines. This transporter has the potential to export unnecessary or toxic exogenous substances or metabolites, and in the intestine it is thought to play a role in limiting the oral absorption of a number of structurally unrelated drugs. In 2000, Hoffmeyer *et al.* performed a systemic screening for *MDR1* polymorphisms and suggested that a single-nucleotide polymorphism (SNP) in exon 26 of the *MDR1* gene (C3435T) was associated with a lower level of intestinal MDR1 expression, and thereby with lower plasma concentrations of digoxin after oral administration. At present, over 20 SNPs have been found in the *MDR1* gene. Clinical studies on the effects of C3435T on MDR1 expression and function in the tissues, and consequently on the pharmacokinetics, have been performed worldwide. In this review, the latest reports concerning the relationship of *MDR1* genotypes with pharmacokinetics and MDR1 expression are summarized. Our experimental results demonstrate the importance of genetic polymorphisms at positions 3435 and 2677 in the *MDR1* gene on pharmacokinetics and intestinal MDR1 expression. In the future, haplotype analysis of the *MDR1* gene and subsequent classification of subjects are needed for individualized pharmacotherapy based on *MDR1* genotyping.

Key words—MDR1; genotype; polymorphism; intestine; absorption

1. はじめに

現在、ヒトゲノム塩基配列の解析がほぼ終わり、既知及び未知の遺伝子の構造や機能解析が世界中で行われている。中でも、一塩基多型 (SNP) による遺伝子の多型性が注目されている。SNP の中には、薬効や副作用など個人差を引き起こす原因となるものが存在すると考えられることから、吸収、分布、排泄といった薬物の体内動態に影響を与える薬物トランスポーターに関しても SNP 解析が進められている。薬物トランスポーターの 1 つである MDR1 (P-糖蛋白質) は、約 170 kDa の糖蛋白質であり、ATP 結合領域を持つ膜タンパク質である。MDR1 はエネルギー依存的に基質を細胞内から細

胞外へと排出する機能を有する。また、MDR1 は元来抗癌剤に対して多剤耐性を示す癌細胞から単離されてきたタンパク質であるが、腫瘍組織に限らず脳、腎臓、肝臓や消化管などの正常組織にも広く発現していることから、薬物体内動態や生体防御に関与する内因性因子として注目されている。近年、*MDR1* 遺伝子に複数の遺伝子多型が報告され、その薬物体内動態や MDR1 発現量に及ぼす影響について世界的に解析が進められている。本稿では、これまでの結果を整理し、著者らの結果と併せて報告する。

2. MDR1 遺伝子多型

MDR1 遺伝子多型に関する最初の報告は 1989 年 Kioka らによってなされ、ヒト正常副腎より単離された MDR1 において 2 種類のアミノ酸置換 (Gly185Val, Ala893Ser) を検出し、後者は遺伝的多型を反映することを示唆するものであった。²⁾ この後、数カ所の SNP が報告されたが、^{3,4)} 2000 年に

神戸大学医学部附属病院薬剤部 (〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2)

e-mail: tsutomun@med.kobe-u.ac.jp

*本総説は、平成 14 年度日本薬学会近畿支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

入り、Hoffmeyerらは188人の白人を対象としてMDR1遺伝子多型の網羅的スクリーニングを行い、15ヵ所の遺伝的多型の存在を報告した。⁵⁾ Hoffmeyerらの報告で注目を集めたのはエクソン26上3435位の遺伝子多型(C3435T)であり、C3435T遺伝子型は、十二指腸におけるMDR1タンパクの発現量や典型的MDR1基質であるジゴキシンの消化管吸収に影響を及ぼすといった内容であった。その後、C3435T遺伝子型に関して世界中で大規模母集団に対するC3435T遺伝子型発現頻度解析が行われ、その発現頻度には人種差が報告されている。⁵⁻⁸⁾ また、Kimらは、健常なヨーロッパ系並びにアフリカ系アメリカ人を対象にMDR1遺伝子の遺伝子多型解析を行った結果、3435位がCC³⁴³⁵(あるいはTT³⁴³⁵)である者のうち95%(64%)で2677位がGG²⁶⁷⁷(TT²⁶⁷⁷)であることを示唆しており、人種、性別、年齢を問わず3435位と2677位の多型が関連していることを示唆した。⁹⁾ 著者らは、健常な日本人117人を対象として遺伝子型発現頻度を検討したところ、3435位はCC³⁴³⁵ 35.0%、CT³⁴³⁵ 53.0%、TT³⁴³⁵ 12.0%の頻度分布であり、2677位はGG²⁶⁷⁷ 12.8%、GA²⁶⁷⁷ 23.9%、GT²⁶⁷⁷ 38.5%、AA²⁶⁷⁷ 1.7%、AT²⁶⁷⁷ 13.7%、TT²⁶⁷⁷ 9.4%であった。¹⁰⁾ ここで、CC³⁴³⁵のうち31.7%がGG²⁶⁷⁷、TT³⁴³⁵のうち71.4%がTT²⁶⁷⁷であり、Kimらの報告を支持するものであった。また、2677位にAを有する者の発現頻度が白人に比べて日本人において高いことを報告した。¹⁰⁾

MDR1遺伝子に関しては、現在までに27ヵ所28種類の遺伝子多型が報告されており、このうち7ヵ所はイントロン上に位置し、11ヵ所はアミノ酸置換を伴う多型である。^{4,5,9,11-14)} Kimらは、11種類の遺伝子多型C-4T, G-1, A61G, A548G, G1199A, C1236T, C1474T, C2650T, G2677T, T3421A及びC3435Tについて、MDR1*1からMDR1*8とそのサブタイプを含む15種類の対立遺伝子を定義しており、今後、MDR1遺伝子型と表現型の相関解析を行っていく上でこの定義の是非が問われてくると思われる。⁹⁾

3. MDR1遺伝子型と薬物体内動態との関連性

Hoffmeyerらは、リファンピシンによるMDR1誘導条件下でジゴキシンの経口投与した場合、CC³⁴³⁵である被験者と比較してTT³⁴³⁵である被験

者においてジゴキシンの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は高値を示し、ジゴキシンを単独で15日間反復経口投与した場合においても、TT³⁴³⁵である被験者において定常状態におけるジゴキシンの最高血漿中濃度が、有意に高値を示すことを報告した。^{5,15,16)} しかしながら、彼らの報告はレトロスペクティブな解析によって得られた結果であるため、これまでに多施設の研究者らによって基礎的な検討が行われている(Table 1)。^{7,9,10,17-28)} 多くの場合、MDR1基質として代謝の影響をほとんど受けないジゴキシンのフェキソフェナジンが用いられており、健常成人を対象とした単回経口投与実験が行われている。Becquemontらは、グレープフルーツジュースの服用・非服用条件下でジゴキシンの血漿中濃度推移がC3435T遺伝子型の影響を受けないことを報告したが、その後、CC³⁴³⁵である被験者と比較してTT³⁴³⁵である被験者においてジゴキシンの血清中濃度が高値を示すことを報告している。^{19,20)} 一方でKimらは、健常人にフェキソフェナジンを単回経口投与し、血中濃度推移を2677位と3435位のMDR1遺伝子型で分類して解析したところ、投与後4時間までの血中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-4h})はG2677T遺伝子型を有する群で低下する傾向にあり、*in vitro*で認められたG→Tに伴うアミノ酸置換(アラニン→セリン)によるMDR1排泄能増大効果を支持する結果であった。⁹⁾ また、フェキソフェナジンの体内動態に対してはCC³⁴³⁵を有する被験者と比較して、TT³⁴³⁵を有する被験者ではAUC_{0-4h}が有意に低値を示すことを報告した。⁹⁾ C3435T遺伝子多型はアミノ酸置換を伴わない多型であるのに対し、C3435T遺伝子型との相関が示唆される2677位の多型(G2677A及びG2677T遺伝子型)は、893番目のアミノ酸をアラニンからスレオニン又はセリンへの置換、すなわち親油性アミノ酸残基から親水性アミノ酸残基への置換を伴うことから、MDR1の構造上の変化、基質認識特性、機能や発現量に影響を及ぼすことが推察され注目されている。^{9,14)} 著者らは、健常な日本人を対象としてジゴキシ単回経口投与後の体内動態に及ぼす3435位遺伝子型の影響について検討を行ったところ、投与1時間後のジゴキシンの血清中濃度並びに4時間後の血清中濃度は、3435位遺伝子型間で有意な差は認められなかった(Fig. 1)。⁷⁾ AUC_{0-4h}は、

Table 1. *MDR1* Genotype-Related Pharmacokinetics after Single or Multiple Oral Administrations

Polymorphism	Subjects	Drugs	Regimen	Parameters	Results	Reference
A61G	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄ , C _{max}	AA=AG	22
G1199A	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄ , C _{max}	GG=GA	22
G2677A, T	Healthy, European American	Fexofenadine	Single	AUC ₀₋₄	GG>GT>TT	9
	Healthy, Japanese	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄	GG=GT=TT	10
	Healthy, Caucasian	Fexofenadine	Single	AUC, C _{max}	GG=GT=TT	21
	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄ , C _{max}	GG=GM=MM ^{d)}	22
	Healthy, Japanese	Digoxin	Single	AUC	GG<GT<TT ^{b)}	23
	Healthy, Caucasian	Talinolol	Single or steady-state ^{c)}	AUC or AUC ₀₋₂₄	GG<GM<MM ^{d)}	18
C3435T	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single ^{d)}	AUC ₀₋₁₄₄	CC<CT<TT	5
	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single	C _{max,ss}	CC<TT	5
	Healthy	Digoxin	Single	AUC ₀₋₂₄ , C _{max}	CC=CT=TT	19 ^{e)}
	Healthy	Digoxin	Single	AUC ₀₋₂₄	CC<TT	20
	Healthy, European American	Fexofenadine	Single	AUC ₀₋₄	CC=CT>TT	9
	Healthy, Japanese	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄	CC>CT=TT	7
	Healthy, Caucasian	Fexofenadine	Single	AUC, C _{max}	CC=TT	21
	Healthy, Caucasian	Digoxin	Single	AUC ₀₋₄ , C _{max}	CC=CT=TT	22
	Healthy, Japanese	Digoxin	Single	AUC	CC<CT<TT	23
	Patients, Caucasian	Nelfinavir	Steady-state	C _{min,ss}	CC>CT>TT	24
	Healthy, Caucasian	Digoxin	Steady-state	C _{min,ss}	CC<CT<TT	25
	Healthy, Caucasian	Talinolol	Single or steady-state ^{c)}	AUC or AUC ₀₋₂₄	CC=CT=TT	18
	Patients, Caucasian	Cyclosporin A	Steady-state	Stable dose ^{f)} , C _{min,ss}	CC=CT=TT	26
	Healthy, American ^{g)}	Cyclosporin A	Single	AUC, C _{max}	CC=CT+TT	27
	Healthy, Japanese	Digoxin	Single ^{h)}	Absorption rate ^{h)}	CC>TT	28

This list was based on the review article by Sakaeda *et al.*¹⁷⁾ a) For position 2677, M means A or T. b) Subjects with GG²⁶⁷⁷, GT²⁶⁷⁷ and TT²⁶⁷⁷ showed the genotype CC³⁴³⁵, CT³⁴³⁵ and TT³⁴³⁵, respectively. c) Data were either of those after single oral administration or those at steady-state. d) Data were under rifampin induction. e) The authors conducted the investigation again (ref.20). f) Dose of cyclosporin A to maintain trough concentration was examined in renal transplant recipients. g) Study was done in 11 African Americans and 3 Caucasians. h) Digoxin saline solution was sprinkled directly over the surface of the duodenum, and the absorption rate was determined from the initial increase of serum concentration.

CC³⁴³⁵, CT³⁴³⁵ 及び TT³⁴³⁵ を有する被験者でそれぞれ 4.11 ± 0.25 , 3.20 ± 0.24 及び 3.27 ± 0.24 ng · h/ml であり, CC³⁴³⁵ と比較して CT³⁴³⁵ 及び TT³⁴³⁵ を有する被験者で有意に低値を示した. また, C3435T と G2677T 遺伝子型の影響を同時に評価した検討では, CC³⁴³⁵, GG²⁶⁷⁷ をともに有する者は, TT³⁴³⁵, TT²⁶⁷⁷ 遺伝子型をともに有する者に比べて低い血中濃度推移を示した.¹⁰⁾ しかしながら, 最近, Drescher ら²¹⁾ や Gerloff ら²²⁾ は, 単回経口投与後のフェキソフェナジンやジゴキシンの血漿中濃度が C3435T 遺伝子型には依存しないことを報告した. また, Kurata らは, TT³⁴³⁵, TT²⁶⁷⁷ をともに有する者は, CC³⁴³⁵, GG²⁶⁷⁷ をともに有する者に比べてジゴキシン血清中濃度が高値を示すことを報告している.²³⁾

消化管から吸収されたジゴキシンは, 大部分が未変化体の状態で糸球体濾過や MDR1 を介した尿細管分泌によって尿中に排泄される.²⁹⁾ また, MDR1 は, 十二指腸, 小腸, 大腸, 腎近位尿細管, 肝臓の毛細胆管の管腔側などの正常組織に発現することから, ジゴキシン投与後の体内動態の変動は, 吸収, 分布並びに排泄すべての過程における MDR1 機能を反映しているものと考えられる.^{30,31)} したがって, ジゴキシンの AUC や血漿中濃度において認められた 3435 位や 2677 位の遺伝子型の影響がジゴキシンの体内動態を規定するいずれの過程において認められるものであるのかについては不明である. しかし, MDR1 は消化管における薬物吸収を制限する重要な内因性因子であることが示唆されており, 消化管における MDR1 発現量や機能と MDR1 遺伝

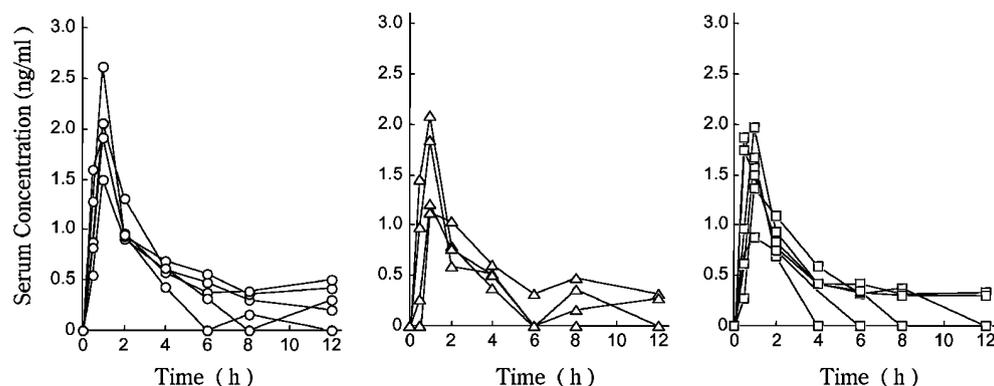


Fig. 1. Serum Concentration-Time Profiles of Digoxin after Single Oral Administration for Three Genotype Groups

Left panel: CC³⁴³⁵, central panel: CT³⁴³⁵, right panel: TT³⁴³⁵. AUC_{0-4h} values (ng h/ml) (\pm SD) were 4.11 \pm 0.57, 3.20 \pm 0.49 and 3.27 \pm 0.58, respectively, with significant difference between CC³⁴³⁵ and CT³⁴³⁵ or TT³⁴³⁵. AUC_{0-24h} values (ng h/ml) (\pm SD) were 8.84 \pm 3.28, 5.80 \pm 1.94 and 5.74 \pm 3.04, respectively. The details are in ref.7).

子型との関係について検討する必要があると考えられる。^{32,33} 最近著者らは、錠剤の崩壊、薬物の溶出速度や胃排出時間といった経口投与後の薬物体内動態に影響を与える因子を排除する目的でジゴキシンの十二指腸内投与実験を行った。²⁸⁾ その結果、ジゴキシンの消化管吸収速度は、CC³⁴³⁵とTT³⁴³⁵を有する被験者でそれぞれ911 \pm 91 ng/minと506 \pm 76 ng/minであり、後者では有意に低値を示した。このことは先の単回経口投与実験を支持するだけでなく、後述するMDR1発現量とMDR1 C3435T遺伝子型との結果とも一致するものである。

以上、MDR1遺伝子型が薬物体内動態に及ぼす影響について統一した見解は得られていないものの、今後、C3435T遺伝子型や関連するSNPを含めてハプロタイプ解析を行うなどMDR1遺伝子型を総括的に評価する必要があると思われる。

4. MDR1遺伝子型とMDR1発現量との相関性

MDR1遺伝子型と表現型の相関解析を行う上で、MDR1の機能だけでなく発現量に関する検討を行うことは重要である。

Hoffmeyerらは、TT³⁴³⁵である被験者では消化管MDR1発現量が低く、消化管での薬物吸収の増加、すなわちジゴキシンのAUCの高値をもたらすことを示唆した。^{5,15)} これまでに行われたMDR1遺伝子型とMDR1発現量に関する検討結果をTable 2に示した。^{5,14,18,34-38)} 日本人を対象に行ったTanabeらの検討では、胎盤におけるMDR1発現量とMDR1遺伝子多型との相関解析を行った結果、胎盤におけるMDR1発現量に対してはC3435T多型

の影響は認められず、むしろMDR1遺伝子のプロモーター領域中(T-129C)あるいはエクソン21上2677位での多型が影響することを報告している。¹⁴⁾ 著者らは、消化管におけるMDR1 mRNA発現量に及ぼす3435位遺伝子型の影響について検討を行い、消化管MDR1 mRNA発現量は、CC³⁴³⁵である被験者と比較してTT³⁴³⁵である被験者において高値を示し、約3倍の差が認められることを報告した(Fig. 2)。³⁵⁾ すなわち、消化管MDR1 mRNA発現量に対し3435位遺伝子型が影響を及ぼし、TT³⁴³⁵である被験者では、消化管のMDR1発現量が高く、薬物の吸収低下を引き起こすためにジゴキシンのAUC_{0-4h}が低下することが示唆された。また、GG²⁶⁷⁷である被験者と比較して他の遺伝子型を有する被験者ではMDR1 mRNA発現量が有意に高値を示しており、3435位と同様に2677位遺伝子型が消化管MDR1発現量に対しても重要なSNPであることが示唆された。³⁸⁾

MDR1発現量に及ぼす3435位遺伝子型の影響に関しては、著者らの結果とHoffmeyerらの結果との間で相違が認められるものの、低いMDR1発現量が高いジゴキシンの血中濃度に関連するといった点では一致しており、今後、人種差を含めたmRNAの発現過程や安定性に関する検討が必要になると考えられる。

5. おわりに

ヒト遺伝子の約29億塩基対の中には150万を越えてSNPが存在し、個人の遺伝的特徴や疾患感受性のみならず薬物治療効果をも決定しうると考えら

Table 2. *MDR1* Genotype-Related Expression of MDR1 Protein or mRNA

Polymorphism	Subjects	Expression of	Tissue	Results	Reference
T-129C	Healthy, Japanese	Protein	Placenta	TT>TC	14
	Healthy, Japanese	mRNA	Duodenum	TT=TC	38
C1236T	Patients	mRNA ^{a)}	Bone marrow	GG=GT=TT	37
G2677A, T	Healthy, Japanese	Protein	Placenta	GG>GM>MM ^{b)}	14
	Healthy, Caucasian	Protein, mRNA	Duodenum	GG=GM=MM ^{b)}	18
	Patients	mRNA ^{a)}	Bone marrow	GG<GT or TT	37
C3435T	Healthy, Japanese	mRNA	Duodenum	GG<GM or MM ^{b)}	38
	Healthy & patients, Caucasian	Protein	Duodenum	CC>CT>TT ^{c)}	5
	Healthy, Japanese	Protein	Placenta	CC=CT=TT	14
	Healthy, Caucasian	mRNA	Leukocytes	CC=CT=TT ^{d)}	34
	Healthy, Japanese	mRNA ^{e)}	Duodenum	CC<CT<TT	35
	Healthy, Caucasian	Protein, mRNA	Duodenum	CC=CT=TT	18
	Patients, Caucasian	Protein	Kidneys ^{f)}	CC>TT	36
	Patients	mRNA ^{a)}	Bone marrow	CC<CT or TT	37

This list was based on the review article by Sakaeda *et al.*¹⁷⁾ a) MDR1 mRNA level was determined in mononuclear blood cells isolated from bone marrow samples. b) For position 2677, M means A or T. c) The study with a subpopulation of $n=8$ suggested the MDR1 expression after rifampicin induction also gave the same result. d) In CD56⁺ NK cells, rhodamine 123 fluorescence was higher, that is, MDR1 protein function was lower in TT3435. e) MDR1 mRNA expression was significantly correlated with CYP3A mRNA in 51 duodenum biopsy specimens. f) Noncancerous renal tissues were obtained from the patients with renal epithelial tumor.

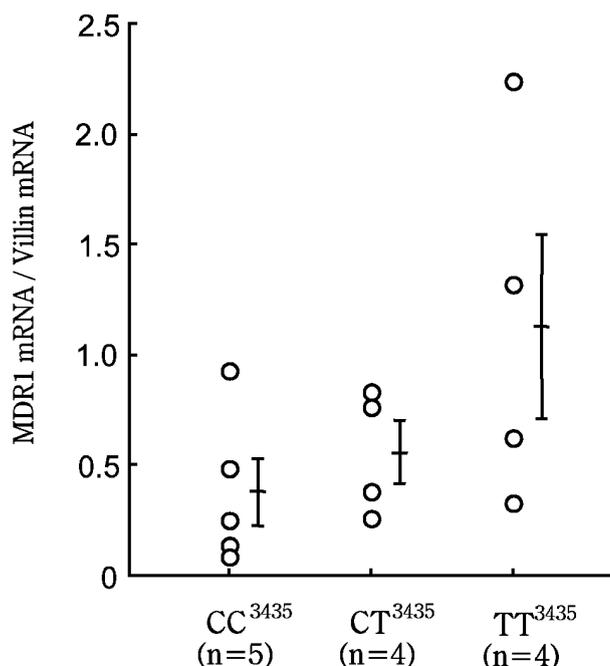


Fig. 2. Relative Concentrations of MDR1 mRNA for Three Genotype Groups of Healthy Japanese Subjects

Each point represents the mean concentration of MDR1 mRNA in more than 3 duodenal biopsy specimens for each subject, determined by real time quantitative RT-PCR. Each bar represents the average and standard error. The details are in ref.34).

れており、患者個々の遺伝的体質に合わせた治療計画、いわゆるテーラーメイド薬物療法の提供が期待されている。MDR1は、各種の抗癌剤、高血圧治

療薬、免疫抑制剤など多様な薬物を基質とすることから、ハプロタイプを含めたMDR1遺伝子型診断は、将来的に薬物過量投与の回避、薬効の明確な評価並びに既存薬の再評価に貢献できると考えられる。

謝辞 本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました神戸大学医学部附属病院薬剤部奥村勝彦教授並びに栄田敏之助教授に衷心より深甚なる敬意を表します。また、実験にご協力戴きました共同研究者にこの場をお借りして深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) In this article, the genotype of *MDR1* gene could be defined as CC³⁴³⁵ and GT²⁶⁷⁷, for example, when the genotype at position 3435 was homozygous for C-allele and when the genotype at position 2677 was heterozygous for the variant T-allele, respectively.
- 2) Kioka N., Tsubota J., Kakehi Y., Komano T., Gottesman M. M., Pastan I., Ueda K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **162**, 224–231 (1989).
- 3) Stein U., Walther W., Wunderlich V., *Eur. J. Cancer*, **10A**, 1541–1545 (1994).
- 4) Mickley L. A., Lee J. S., Weng Z., Zhan Z.,

- Alvarez M., Wilson W., Bates S. E., Fojo T., *Blood*, **91**, 1749–1756 (1998).
- 5) Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O., Arnold H. P., Brockmoller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 3473–3478 (2000).
 - 6) Ameyaw M. M., Regateiro F., Li T., Liu X., Tariq M., Mobarek A., Thornton N., Folley G. O., Githang'a J., Indalo A., Ofori-Adjei D., Price-Evans D. A., McLeod H. L., *Pharmacogenetics*, **11**, 217–221 (2001).
 - 7) Sakaeda T., Nakamura T., Horinouchi M., Kakumoto M., Ohmoto N., Sakai T., Morita Y., Tamura T., Aoyama N., Hirai M., Kasuga M., Okumura K., *Pharm. Res.*, **18**, 1400–1404 (2001).
 - 8) Bernal M. L., Sinues B., Fanlo A., Mayayo E., *Ther. Drug Monit.*, **25**, 107–111 (2003).
 - 9) Kim R. B., Leake B. F., Choo E. F., Dresser G. K., Kubba S. V., Schwarz U. I., Taylor A., Xie H. G., McKinsey J., Zhou S., Lan L. B., Schuetz J. D., Schuetz E. G., Wilkinson G. R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 189–199 (2001).
 - 10) Horinouchi M., Sakaeda T., Nakamura T., Morita Y., Tamura T., Aoyama N., Kasuga M., Okumura K., *Pharm. Res.*, **19**, 1581–1585 (2002).
 - 11) Sakaeda T., Nakamura T., Okumura K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1391–1400 (2002).
 - 12) Ito S., Ieiri I., Tanabe M., Suzuki A., Higuchi S., Otsubo K., *Pharmacogenetics*, **11**, 171–184 (2001).
 - 13) Cascorbi I., Gerloff T., Johne A., Meisel C., Hoffmeyer S., Schwab M., Schaeffeler E., Eichelbaum M., Brinkmann U., Roots I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 169–174 (2001).
 - 14) Tanabe M., Ieiri I., Nagata N., Inoue K., Ito S., Kanamori Y., Takahashi M., Kurata Y., Kigawa J., Higuchi S., Terakawa N., Otsubo K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **297**, 1137–1143 (2001).
 - 15) Greiner B., Eichelbaum M., Fritz P., Kreichgauer H. P., von Richter O., Zundler J., Kroemer H. K., *J. Clin. Invest.*, **104**, 147–153 (1999).
 - 16) Johne A., Brockmoller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **66**, 338–345 (1999).
 - 17) Sakaeda T., Nakamura T., Okumura K., *Pharmacogenomics*, **4**, 397–410 (2003).
 - 18) Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T., Dazert P., Schroeder E., Sperker B., Warzok R., Kroemer H. K., Cascorbi I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 572–583 (2002).
 - 19) Becquemont L., Verstuyft C., Kerb R., Brinkmann U., Lebot M., Jaillon P., Funck-Brentano C., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 311–316 (2001).
 - 20) Verstuyft C., Strabach S., Morabet H. E., Kerb R., Brinkmann U., Dubert L., Jaillon P., Funck-Brentano C., Trugnan G., Becquemont L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 51–60 (2003).
 - 21) Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M., Hoffman U., Schwab M., Brinkmann U., Eichelbaum M., Fromm M. F., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **53**, 526–534 (2002).
 - 22) Gerloff T., Schaefer M., Johne A., Oselin K., Meisel C., Cascorbi I., Roots I., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 610–616 (2002).
 - 23) Kurata Y., Ieiri I., Kimura M., Morita T., Irie S., Urae A., Ohdo S., Ohtani H., Sawada Y., Higuchi S., Otsubo K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 209–219 (2002).
 - 24) Fellay J., Marzolini C., Meaden E. R., Back D. J., Buclin T., Chave J. P., Decosterd L. A., Furrer H., Opravil M., Pantaleo G., Retelska D., Ruiz L., Shinkel A. H., Vernazza P., Eap C. B., Telenti A., *Lancet*, **359**, 30–36 (2002).
 - 25) Johne A., Köpke K., Gerloff T., Mai I., Rietbrock S., Meisel C., Hoffmeyer S., Kerb R., Fromm M. F., Brinkmann U., Eichelbaum M., Brockmoller J., Cascorbi I., Root I., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 584–594 (2002).
 - 26) von Ahnen N., Richter M., Grupp C., Ringe B., Oellerich M., Armstrong V. W., *Clin. Chem.*, **47**, 1048–1052 (2001).
 - 27) Min D. I., Ellingrod V. L., *Ther. Drug Monit.*, **24**, 400–404 (2002).
 - 28) Morita Y., Sakaeda T., Horinouchi M., Nakamura T., Kuroda K., Miki I., Yoshimura K., Sakai T., Shirasaka D., Tamura T., Aoyama N., Kasuga M., Okumura K., *Pharm. Res.*, **20**, 552–556 (2003).
 - 29) Reuning R. H., Geraets D. R., “Applied

- Pharmacokinetics," 2nd ed., eds. by Evans W. E., Schentag J. J., Jusko W. J., Applied Therapeutics, Washington, 1986, pp. 570–623.
- 30) Fojo A. T., Ueda K., Slamon D. J., Poplack D. G., Gottesman M. M., Pastan I., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 265–269 (1987).
- 31) Thiebaut F., Tsuruo T., Hamada H., Gottesman M. M., Pastan I., Willingham M. C., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **84**, 7735–7738 (1987).
- 32) 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., Watkins P. B., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 248–260 (1997).
- 33) Zhang Y., Benet L. Z., *Clin. Pharmacokinet.*, **40**, 159–168 (2001).
- 34) Hitzl M., Drescher S., van der Kuip H., Schaffeler E., Fischer J., Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M. F., *Pharmacogenetics*, **11**, 293–298 (2001).
- 35) Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M., Tamura T., Aoyama N., Shirakawa T., Matsuo M., Kasuga M., Okumura K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**, 297–303 (2002).
- 36) Siegsmond M., Brinkmann U., Schaffeler E., Weirich G., Schwab M., Eichelbaum M., Fritz P., Burk O., Decker J., Alken P., Rothenpieler U., Kerb R., Hoffmeyer S., Brauch H., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 1847–1854 (2002).
- 37) Illemer T., Schuler U. S., Thieda C., Schwarz U. I., Kim R. B., Gotthard S., Freund D., Schäkel U., Ehninger G., Schaich M., *Cancer Res.*, **62**, 4955–4962 (2002).
- 38) Moriya Y., Nakamura T., Horinouchi M., Sakaeda T., Tamura T., Aoyama N., Shirakawa T., Gotoh A., Fujimoto S., Matsuo M., Kasuga M., Okumura K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1356–1359 (2002).