

免疫抑制剤の体内動態と薬効の速度論的解析に基づく個別化投与設計に関する研究

福土将秀

Individualized Dosage Regimen of Immunosuppressive Drugs Based on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis

Masahide FUKUDO

*Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine,
Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan*

(Received April 3, 2007)

The calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus are widely used to prevent allograft rejection after transplantation. Since these drugs have narrow therapeutic windows and show considerable pharmacokinetic variability, therapeutic drug monitoring (TDM) is essential to avoid adverse effects such as nephrotoxicity while maximizing immunosuppressive efficacy. On the other hand, some patients experience acute rejection episodes or postoperative complications despite achieving therapeutic blood drug levels. Therefore, pharmacokinetic and pharmacodynamic factors by which to establish individualized dosage adjustment for these drugs should be identified. Recently, it was recognized that pharmacogenomics has the potential to facilitate personalized medicine by translating knowledge of human genome variability into rational therapeutics. In this paper, we review the population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus, focusing on an efflux transporter P-glycoprotein (multidrug resistance 1 [*MDR1/ABCB1*]) and drug-metabolizing enzymes cytochrome P450 (CYP) 3A4 and 3A5, and describe Bayesian forecasting to individualize the tacrolimus dose in de novo living-donor liver transplant recipients. Furthermore, the pharmacodynamic properties of tacrolimus and cyclosporine, which were evaluated by measuring calcineurin phosphatase activity in peripheral blood mononuclear cells, are reviewed in relation to an optimal monitoring strategy as well as a rational dosage regimen for these drugs.

Key words—tacrolimus; cyclosporine; calcineurin; pharmacokinetics; pharmacodynamics; pharmacogenomics

1. はじめに

シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン (CaN) 阻害剤は、移植後の拒絶反応を抑制する目的で汎用されている。^{1,2)} 一方、これら薬物の治療域は狭く、吸収を含む薬物動態の個体差が大きいことから、十分な免疫抑制効果を発揮し腎障害などの副作用を回避するためには、薬物血中濃度モニタリング (TDM) に基づく投与設計が必須とされる。^{3,4)} しかしながら、薬物血中濃度を治療域に維持しているにも拘わらず拒絶反応や合併症を示し、術後管理に難渋する症例が散見される。⁵⁾ したがって、このような臨床上的の問題を克服するためには、

CaN 阻害剤の体内動態並びに薬効の変動要因の同定と、それに基づく個別化免疫抑制法の確立が緊要である。

近年、ヒトゲノム解析の飛躍的な発展により、薬物動態や薬物応答性の個体差は、代謝酵素やトランスポータ、受容体などの遺伝子多型によっても一部説明されることが報告され、⁶⁾ CaN 阻害剤の体内動態に関する薬理遺伝学的研究が盛んに行われている。⁷⁻¹⁰⁾ 現在、タクロリムスの吸収障壁として、小腸と肝臓に発現する薬物排出トランスポータ P-糖蛋白質 (*MDR1/ABCB1* 遺伝子産物) や薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A4, 3A5 が協調的に機能していることが示唆されている。¹¹⁾

本研究では、生体肝移植患者を対象にタクロリムスの母集団薬物動態解析を行い、小腸と肝臓における P-糖蛋白質や CYP3A4, CYP3A5 に着目しながら、タクロリムス体内動態の変動要因を統計学的手

京都大学医学部附属病院薬剤部 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

e-mail: mfukudo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

本総説は、平成 18 年度日本薬学会近畿支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

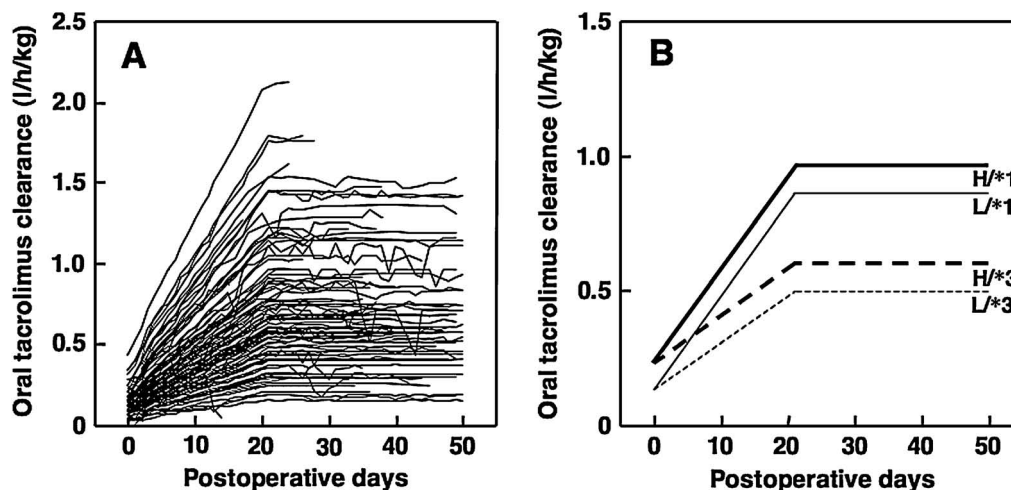


Fig. 1. Individual Bayesian Estimates (A) and Population Mean Estimates (B) of Oral Tacrolimus Clearance versus Postoperative Days

A: Individual Bayesian estimates were shown for recipients of the model-building group ($n=100$). B: The narrow and bold dotted lines indicate the population mean estimates for a typical patient (body weight, 8.6 kg; AST, 53 IU/l) with a low MDR1 mRNA level in the native intestine and *CYP3A5**3/*3-carrying graft liver (L/*3) and with a high MDR1 mRNA level in the native intestine and *CYP3A5**3/*3-carrying graft liver (H/*3), respectively. The narrow and bold solid lines indicate the population mean estimates for a typical patient (body weight, 8.6 kg; AST, 53 IU/l) with a low MDR1 mRNA level in the native intestine and *CYP3A5**1-carrying graft liver (L/*1) and with a high MDR1 mRNA level in the native intestine and *CYP3A5**1-carrying graft liver (H/*1), respectively.

法によって解明するとともに、少数採血点を用いたベイジアン法に基づくタクロリムス投与量の個別化について検討した。さらに、末梢血単核球細胞中のCaN活性測定系を確立し、タクロリムスとシクロスポリンの薬効特性を比較しながら、至適モニタリング法や最適投与法について検討を加えた。なお、ヒト組織を用いた遺伝子解析研究は、京都大学医学部医の倫理委員会による厳正な審査・承認を受け、ヘルシンキ宣言を遵守しながら実施した。

2. タクロリムスの母集団薬物動態解析

当院薬剤部研究室ではこれまで、生体肝移植患者における術後1週間のタクロリムス血中濃度と投与量(C/D)比が、術時の小腸MDR1 mRNA発現量と逆相関することを実証し、¹²⁾特にその相関性は移植直後において高いことを明らかにした。⁹⁾さらに、*CYP3A5*蛋白質の欠損を引き起こす*CYP3A5**3多型に関して、¹³⁾移植肝及び小腸における*CYP3A5**3多型は、タクロリムスのC/D比に影響することも見出した。^{14,15)}これらの情報を踏まえて、生体肝移植後のタクロリムスの経口クリアランス(CL/F)の個人差に影響を及ぼす臓器は、肝臓が十分に機能していない移植直後では小腸の寄与が大きく、術後経過に伴い肝臓の機能が回復するに従って、小腸から肝臓に移り変わるのではないかという仮説を立てた。

そこで、130名の小児生体肝移植患者を対象に、術後50日間のタクロリムスのTDMデータ(総測定点数4059)をレトロスペクティブに収集し、非線形混合効果モデル(NONMEM)プログラムを用い母集団薬物動態解析を実施した。¹⁶⁾その結果、CL/Fは術後21日目まで経日的に増大し、それ以降一定となることが判明した(Fig. 1(A)).¹⁶⁾また、AST(GOT)値の上昇を伴う肝機能障害によって、CL/Fが低下することも明らかとなった(Fig. 1(A)).¹⁶⁾次に、130名の患者母集団の内、遺伝子情報の得られた65名の患者を対象に、タクロリムスのCL/Fに対する小腸及び肝臓のMDR1, *CYP3A4* mRNA発現量, *CYP3A5**3多型の影響について検討した。¹⁶⁾Table 1には、最終的に得られたタクロリムスの母集団薬物動態パラメータを示す。術時の患者小腸におけるMDR1 mRNA発現量が中央値と比べ高い場合(H)、移植直後のCL/Fは低い場合(L)と比べ1.8倍増大することが判明した(Fig. 1



福土将秀

京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師。1977年奈良県生まれ。金沢大学薬学部卒業、京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。日本学術振興会特別研究員(DC2)を経て、2006年4月より現職。現在は、病院薬剤師として薬剤業務に従事しながら、臨床へ還元しうる研究にも貢献したい。

Table 1. Population Pharmacokinetic Parameters of Tacrolimus in Pediatric Patients Receiving Living-Donor Liver Transplantation

Parameters	
Mean parameters	
CL/F (l/h)*	$\frac{\text{POD} < 21}{(0.134 \cdot 1.80^{\text{iFLAG}} + 0.0181 \cdot 2.00^{\text{hFLAG}} \cdot \text{POD}) \cdot \text{SIZE} \cdot \text{EXP}(-0.0358 \cdot \text{AST}/53)}$ $\frac{\text{POD} \geq 21}{(0.134 \cdot 1.80^{\text{iFLAG}} + 0.0181 \cdot 2.00^{\text{hFLAG}} \cdot 21) \cdot \text{SIZE} \cdot \text{EXP}(-0.0358 \cdot \text{AST}/53)}$
V/F (l)*	17.1 · SIZE
Interindividual and residual variabilities	
$\omega_{\text{CL/F}}$ (%)	48.7
$\omega_{\text{V/F}}$ (%)	82.6
σ (ng/ml)	3.16

POD: postoperative days, AST: aspartate aminotransferase. If the intestinal MDR1 mRNA level was >0.22 amol/ μg total RNA, then iFLAG = 1; otherwise, 0; if the donor was a CYP3A5*1 allele carrier, then hFLAG = 1; otherwise, 0.

* SIZE = $8.6 \cdot (\text{BW}/8.6)^{0.341}$, where BW is body weight.

(B)).¹⁶⁾ また、CYP3A5 蛋白質が発現する CYP3A5*1 アレルを有する肝臓を移植された患者 (*1) は、CYP3A5 蛋白質が発現が認められない CYP3A5*3/*3 の肝臓を移植された患者 (*3) と比較して、術後経過に伴う CL/F の回復は 2 倍大きいことが明らかとなった (Fig. 1(B)).¹⁶⁾ したがって、生体肝移植後のタクロリムス経口クリアランスの支配臓器 (支配分子) は、術後経過に伴い小腸 (MDR1) から肝臓 (CYP3A5) に移り変わることが示唆された。

ベイジアン法は、患者 1 人当たりの測定値が 1 点と少なくとも、母集団薬物動態パラメータを事前情報とすることによって、個人パラメータの推定を可能とする方法論である。¹⁷⁾ われわれはこれまで、成人生体肝移植患者において得られたタクロリムスの母集団薬物動態パラメータを用いて (Table 2),¹⁸⁾ 術後 2 週目以降の血中濃度の予測が可能であることを明らかにした (Fig. 2).¹⁹⁾ そこで、小児症例において得られた母集団薬物動態パラメータによるタクロリムス血中濃度の予測性について、偏り (mean error) と精度 (mean absolute error) を算出し評価した。¹⁶⁾ なお、一般の多くの施設では、患者の遺伝子情報を得ることは困難な場合が多いため、遺伝子情報を含まないモデルを用いて検討した。成人症例における結果と同様、¹⁹⁾ 術後どの時期においても予

Table 2. Population Pharmacokinetic Parameters of Tacrolimus in Adult Patients Receiving Living-Donor Liver Transplantation

Parameters	
Mean parameters	
CL (l/h)	$(0.737 + 0.0134 \cdot \text{POD}) \cdot 0.728^{\text{HF}} \cdot 0.809^{\text{RF}} \cdot \text{HW}/600$
V (l)	1.52 · BW
F (%)	6.77
Interindividual and residual variabilities	
ω_{CL} (%)	57.4
ω_{V} (%)	39.7
ω_{F} (%)	63.0
ρ (CL, F)	0.776
σ (ng/ml)	2.9

POD: postoperative days, HF: hepatic function, RF: renal function, HW: hepatic weight, BW: body weight. If total bilirubin was >2.5 mg/dl, then HF = 1; otherwise, 0; if serum creatinine was >1 mg/dl, then RF = 1; otherwise, 0.

測に有意な偏りは認められなかった (Fig. 3(A)).¹⁶⁾ さらに、肝機能が安定してくる術後 2 週目以降の mean absolute error は、母集団パラメータ平均値のみを用い予測した場合と比べて、ベイジアン法を用いることによって有意に減少し、3 ng/ml 未満であった (Fig. 3(B)).¹⁶⁾ したがって、小児及び成人生体肝移植患者において、少数採血点を用いたベイジアン法の臨床応用は、術後安定期において可能であることが示唆された。

3. タクロリムスとシクロスポリンの薬効解析

シクロスポリンとタクロリムスは、セリン/スレオニン脱リン酸化酵素の CaN を共通の標的分子とし、NFAT (nuclear factor of activated T cells) の核移行を阻害することによって、炎症性サイトカインの産生を抑制する。²⁰⁾ 従来、*in vitro* 試験においてタクロリムスの方がシクロスポリンと比べより強力な免疫抑制剤とされてきたが、*in vivo* における両薬剤の CaN 阻害特性について比較した報告は皆無であった。^{21,22)}

そこでまず、CaN 活性の測定系を確立し、実験動物を用い詳細な検討を行った。²³⁾ CaN による脱リン酸化活性は、³²P 標識 RII ペプチドを基質として、遊離した³²P を液体シンチレーション法によって測定した。両薬剤をラットに静脈内単回投与したのち、薬物血中濃度に対する全血中 CaN 活性の変化には、反時計回りの履歴特性が認められた (Fig.

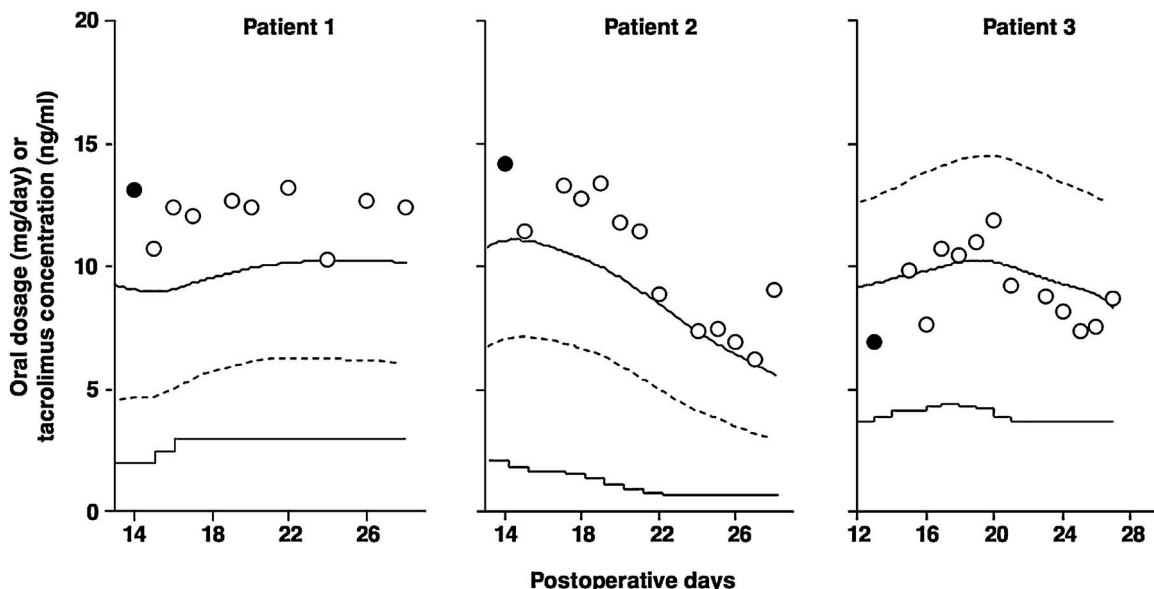


Fig. 2. Prediction of Tacrolimus Concentrations by the Bayesian Method Using One Blood Sample around Postoperative Days 14 in Three Typical Patients

Closed circles indicate observed concentrations used in the prediction with the Bayesian method as feedback information, and open circles indicate other data that were not used in the prediction. Dotted and solid curves represent predicted concentrations by the population mean parameter estimates and with the Bayesian method, respectively. Solid stepped lines represent daily oral dosage of tacrolimus.

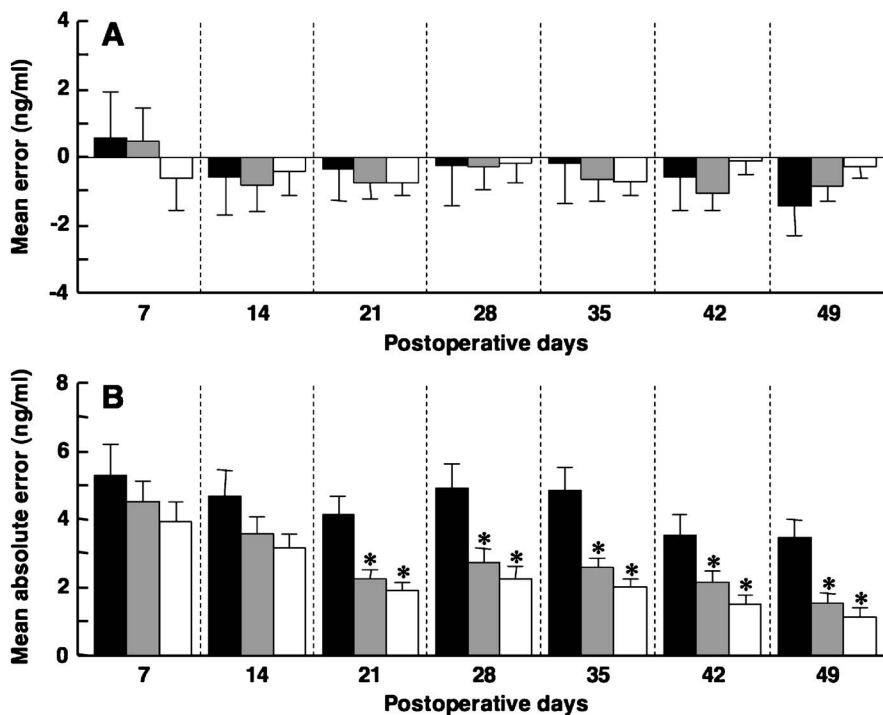


Fig. 3. Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Model for Tacrolimus on Different Postoperative Days

The mean error (A) and mean absolute error (B) are shown with their standard error. Blood tacrolimus concentrations were predicted by the population mean parameter estimates (closed columns) and with the Bayesian method using one blood sample (shaded columns) or two blood samples (open columns). * $p < 0.05$, significantly different from the mean value associated with the population mean parameter estimates (Dunnett's test).

4).²³⁾ そこで、薬効コンパートメントを仮定した速度論的解析によって、静脈内単回又は反復投与後のCaN活性の経時推移を予測することが可能とな

り、薬物の薬効発現部位への移行には、時間的な遅れが生じることが示唆された (Fig. 5).²³⁾ また、静脈内反復投与後のCaN活性の回復は、シクロスポ

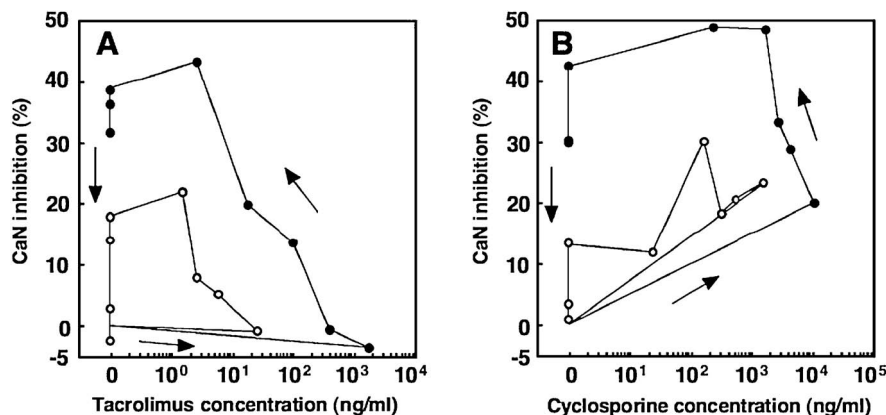


Fig. 4. Relationship between Blood Concentrations and Calcineurin (CaN) Inhibition after Single Administration of Tacrolimus (A) or Cyclosporine (B) in Rats

A: Open and closed circles represent the mean data from rats treated with 0.1 mg/kg and 5 mg/kg of tacrolimus, respectively, without S.E. for clarity. B: Open and closed circles represent the mean data from rats treated with 1 mg/kg and 10 mg/kg of cyclosporine, respectively, without S.E. for clarity. Each arrow indicates an elapse of time.

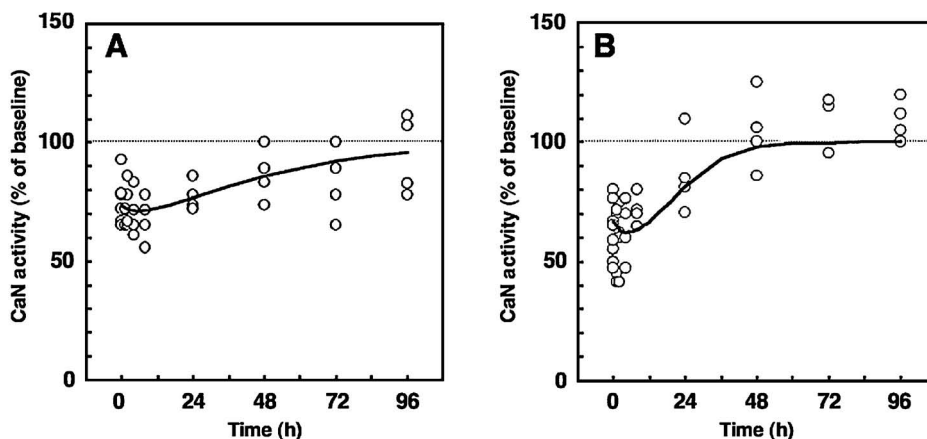


Fig. 5. Effect Compartment Model Analysis for Calcineurin (CaN) Activity in Whole Blood after Repeated Administration of Tacrolimus (A) or Cyclosporine (B) in Rats

A: Open circles represent data from rats treated with 1 mg/kg of tacrolimus. B: Open circles represent data from rats treated with 1 mg/kg of cyclosporine. The lines are simulations with the mean dosage given in each group using the averaged individual Bayesian estimates for pharmacodynamic parameters.

リンの方がタクロリムスと比べ速やかであり、両薬剤の薬効特性は異なることが示唆された (Fig. 5).²³⁾

次に、40名の生体肝移植患者を対象に、TDMの余剰血液から Ficoll 法により末梢血単核球細胞を分離し、細胞抽出液中の CaN 活性を術後2週間に渡り測定した。²⁴⁾ 薬物血中濃度と CaN 活性の関係は、最大効果モデルを用い NONMEM によって解析した。²⁴⁾ その結果、シクロスポリン服用患者の CaN 活性は、ピーク濃度に相当する約 700 ng/ml 以上の血中濃度ではほぼ完全に阻害されることが判明した (Fig. 6(A)).²⁴⁾ したがって、シクロスポリンのピーク濃度モニタリングは、十分な CaN 阻害効

果を得る上で重要であることが示唆された。一方、タクロリムスによる CaN 阻害は、治療域の上限に相当する約 20 ng/ml 以上の血中濃度において部分的であることが判明し、タクロリムスは CaN 阻害のみでは説明できない、未知の免疫抑制作用機序を有することが推察された (Fig. 6(B)).²⁴⁾ また、CaN 活性には大きな個体差が認められ、薬効の個体間変動はいずれも 80% 以上と大きいことが明らかとなった (Fig. 6).²⁴⁾ さらに、急性拒絶反応と CaN 活性の関係について、拒絶反応が発現する直前3日間のデータ平均値を用い検討した結果、急性拒絶反応は上昇した CaN 活性と関連することが示された (Fig. 7).²⁴⁾ したがって、TDM と併せて

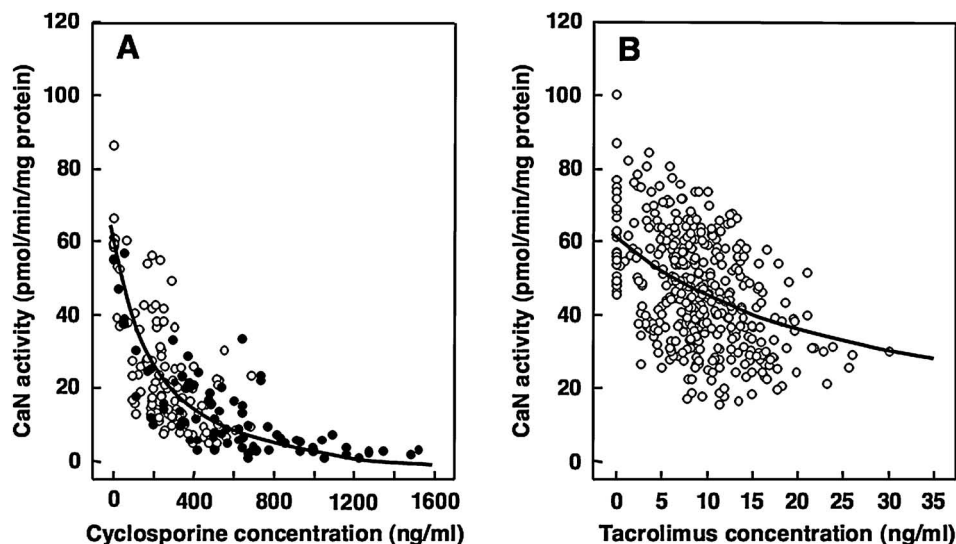


Fig. 6. Relationship between Calcineurin (CaN) Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Blood Concentrations of Cyclosporine (A) ($n=10$) or Tacrolimus (B) ($n=30$) in Living-Donor Liver Transplant Patients

Open and closed circles represent data measured at the trough time point and at 2 hours post-dose, respectively. The bold line shows the predicted CaN activity versus blood drug concentration profile using the pharmacodynamic parameter mean estimates and the mean value of baseline CaN activity in each treatment arm.

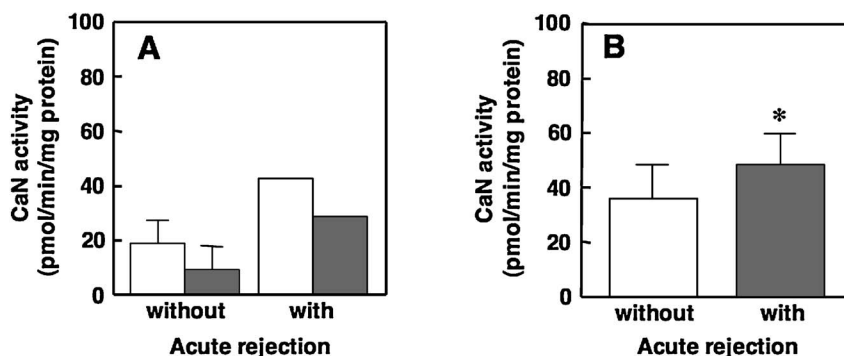


Fig. 7. Calcineurin (CaN) Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Living-Donor Liver Transplant Patients Receiving Cyclosporine (A) ($n=8$) or Tacrolimus (B) ($n=21$) with and without Acute Rejection

A: Open and closed columns represent data measured at the trough time point and at 2 hours post-dose, respectively. Each column indicates the mean \pm S.D. For data from 2 patients with acute rejection, the mean value alone is indicated by each column. B: Each column indicates the mean \pm S.D. of data measured at the trough time point. * $p < 0.05$, significantly different from the mean value in patients without acute rejection (unpaired t test).

CaN 活性を測定することは、治療域の個別化のみならず拒絶反応の回避や、感受性の低い患者における治療薬剤の選択に対して有効であることが示唆された。

4. シクロスポリンの1日1回投与方法と1日2回投与方法の比較解析

生体肝移植患者において、移植直後の吸収不良や肝機能の低下に伴う消失遅延によって、治療域のシクロスポリン血中濃度を得ることに難渋する症例が散見される。²⁵⁾ そこで、生体肝移植直後のシクロスポリン吸収特性の改善、並びに副作用軽減を目的に、1日1回投与方法の有用性について、薬物動態と薬効

の両面から従来の1日2回投与方法と比較検討した。²⁶⁾

術後6日目において、1日1回投与方法は1日2回投与方法と比べ、吸収相に有意に高いピーク濃度が得られ、CaN 活性は効果的に抑制されることが判明した (Fig. 8).²⁶⁾ また、術後2週間において、血清クレアチニン値の上昇を伴う腎機能障害は、1日2回投与方法と比べ1日1回投与方法で低頻度であった (5例中4例 vs. 9例中2例).²⁶⁾ さらに、シクロスポリンの吸収相を反映する投与後4時間目までの薬物暴露量 (AUC_{0-4}) は、投与後12時間の CaN 総活性 (AUA_{0-12}) と有意でないものの、負の相関性

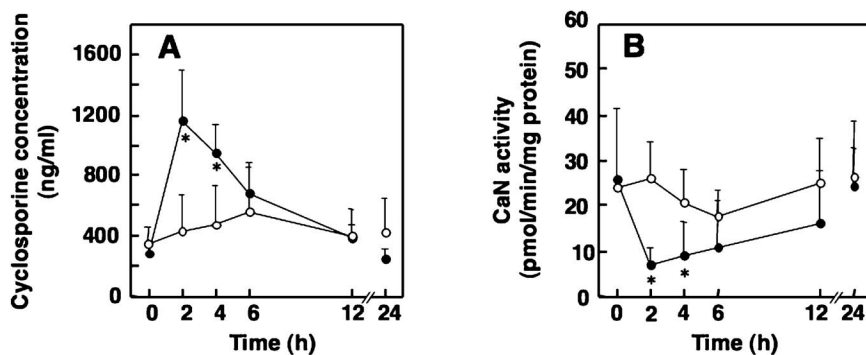


Fig. 8. Time Courses of Blood Cyclosporine Concentration (A) and Calcineurin (CaN) Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells (B) in the Twice Daily (Open Circles) and Once Daily (Closed Circles) Dosing Groups on Postoperative Day 6

Each symbol represents the mean \pm S.D. * $p < 0.05$, significantly different from data at the same time point post-dose in the twice daily dosing group.

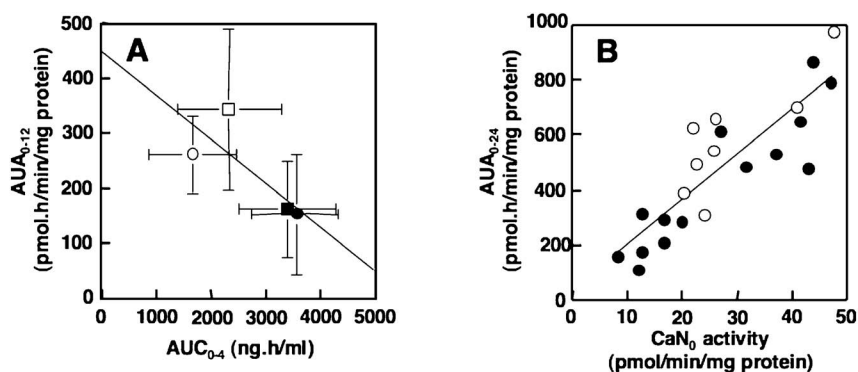


Fig. 9. Correlations between Exposure and Response (A), and between Pharmacodynamic Parameters (B) of Cyclosporine in Living-Donor Liver Transplant Patients

A: Mean AUA_{0-12} values on postoperative days 6 (open circle) and 27 (open square) in the twice daily dosing group, and on postoperative days 6 (closed circle) and 13 (closed square) in the once daily dosing group were compared with mean AUC_{0-4} , respectively. Error bar indicates S.D. B: AUA_{0-24} versus CaN_0 activity for all points in the twice daily (open circles) and once daily (closed circles) dosing groups.

を示した ($r^2=0.59$, $p=0.23$; Fig. 9(A)).²⁶⁾ 一方、トラフ時の CaN 活性 (CaN_0) は、 AUA_{0-12} ($r^2=0.58$, $p<0.0001$) 又は投与後 24 時間の CaN 総活性 (AUA_{0-24}) と有意に相関することが明らかとなった ($r^2=0.74$, $p<0.0001$; Fig. 9(B)).²⁶⁾ したがって、1 日 1 回投与法を用いたシクロスポリン免疫抑制導入療法は、生体肝移植後早期の吸収プロファイルを改善するとともに、 CaN 阻害効果を損なうことなく腎臓への負担を軽減することが示唆された。さらに、 CaN_0 値はシクロスポリンによる免疫抑制効果を予測する上で、有用な薬効マーカーであることが示唆された。

5. おわりに

本研究では、免疫抑制剤の個別化投与設計法の確立を目指して、 CaN 阻害剤の体内動態と薬効特性について速度論的解析を実施した。生体肝移植患者の小腸 $MDR1$ mRNA 発現量と移植肝 $CYP3A5^*$

多型は、それぞれタクロリムス経口クリアランスの初期値と術後経過に伴う回復速度に対して、影響を及ぼすことを統計学的に実証した。また、術後 2 週目以降の安定期において、少数採血点を用いたベイジアン法は、タクロリムス投与量の患者個別化に有用であるばかりでなく、TDM に係わる費用や採血に伴う患者負担の軽減に役立つことが示唆された。さらに、タクロリムスとシクロスポリンの CaN 阻害特性が異なることを生体肝移植患者において初めて明らかにし、タクロリムスに関しては $CaN/NFAT$ 経路以外に標的分子機構を有することが示唆され、新規免疫抑制剤の開発など創薬分野への還元も期待される。

以上、生体肝移植患者における小腸及び肝臓組織を用いた薬理ゲノミクス解析は、薬物動態の個体差予測に有用であり、また CaN 活性測定に基づく薬効評価は、治療域や投与量の個別化に応用可能であ

ると考えられる。今後、これらの分子情報を加味したテーラーメイド免疫抑制療法の実現が期待できる。

謝辞 本研究は、京都大学医学部附属病院薬剤部において行われたものであり、遂行に際し終始温かい御指導と御助言を賜りました京都大学医学部附属病院薬剤部長 乾 賢一教授に心から御礼申し上げます。また、直接の御指導を頂きました京都大学大学院薬学研究科准教授・医学部附属病院副薬剤部長 矢野育子先生、京都大学医学部附属病院薬剤部増田智先講師、並びに薬剤部諸氏に深く感謝致します。さらに、臨床検体並びに臨床情報の提供に御協力下さいました先端医療センター長 田中紘一先生、京都大学医学部附属病院移植外科 上本伸二教授、高田泰次准教授、尾池文隆助教、小倉靖弘助教に感謝致します。

なお、本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金（特別研究員奨励費）によって行われたものであり、併せて深謝致します。

REFERENCES

- 1) Kelly D., Jara P., Rodeck B., Lykavieris P., Burdelski M., Becker M., Gridelli B., Boillot O., Manzanares J., Reding R., *Lancet*, **364**, 1054–1061 (2004).
- 2) Tanaka K., Lake J., Villamil F., Levy G., Marotta P., Mies S., de Hemptinne B., Moench C., *Liver Transpl.*, **11**, 1395–1402 (2005).
- 3) Ptachcinski R. J., Venkataramanan R., Burckart G. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 107–132 (1986).
- 4) Staatz C. E., Tett S. E., *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 623–653 (2004).
- 5) Masuda S., Goto M., Fukatsu S., Uesugi M., Ogura Y., Oike F., Kiuchi T., Takada Y., Tanaka K., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**, 90–102 (2006).
- 6) Evans W. E., Relling M. V., *Nature*, **429**, 464–468 (2004).
- 7) Hesselink D. A., van Schaik R. H., van der Heiden I. P., van der Werf M., Gregoor P. J., Lindemans J., Weimar W., van Gelder T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 245–254 (2003).
- 8) Anglicheau D., Thervet E., Etienne I., Hurault De Ligny B., Le Meur Y., Touchard G., Buchler M., Laurent-Puig P., Tregouet D., Beaune P., Daly A., Legendre C., Marquet P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**, 422–433 (2004).
- 9) Haufroid V., Mourad M., Van Kerckhove V., Wawrzyniak J., De Meyer M., Eddour D. C., Malaise J., Lison D., Squifflet J. P., Wallemacq P., *Pharmacogenetics*, **14**, 147–154 (2004).
- 10) Hesselink D. A., van Gelder T., van Schaik R. H., Balk A. H., van der Heiden I. P., van Dam T., van der Werf M., Weimar W., Mathot R. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 545–556 (2004).
- 11) Masuda S., Inui K., *Pharmacol. Ther.*, **112**, 184–198 (2006).
- 12) Hashida T., Masuda S., Uemoto S., Saito H., Tanaka K., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 308–316 (2001).
- 13) Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J., Watkins P. B., Daly A., Wrighton S. A., Hall S. D., Maurel P., Relling M., Brimer C., Yasuda K., Venkataramanan R., Strom S., Thummel K., Boguski M. S., Schuetz E., *Nat. Genet.*, **27**, 383–391 (2001).
- 14) Goto M., Masuda S., Kiuchi T., Ogura Y., Oike F., Okuda M., Tanaka K., Inui K., *Pharmacogenetics*, **14**, 471–478 (2004).
- 15) Uesugi M., Masuda S., Katsura T., Oike F., Takada Y., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 119–127 (2006).
- 16) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Goto M., Uesugi M., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Egawa H., Uemoto S., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**, 331–345 (2006).
- 17) Sheiner L. B., Beal S. L., Rosenberg B., Marathe V. V., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 294–305 (1979).
- 18) Fukatsu S., Yano I., Igarashi T., Hashida T., Takayanagi K., Saito H., Uemoto S., Kiuchi T., Tanaka K., Inui K., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 479–484 (2001).
- 19) Fukudo M., Yano I., Fukatsu S., Saito H., Uemoto S., Kiuchi T., Tanaka K., Inui K., *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 1161–1178 (2003).
- 20) Liu J., Farmer Jr. J. D., Lane W. S., Friedman J., Weissman I., Schreiber S. L., *Cell*, **66**, 807–815 (1991).
- 21) Kino T., Inamura N., Sakai F., Nakahara K.,

- Goto T., Okuhara M., Kohsaka M., Aoki H., Ochiai T., *Transplant. Proc.*, **19** (Suppl 6), 36–39 (1987).
- 22) Halloran P. F., Helms L. M., Kung L., Noujaim J., *Transplantation*, **68**, 1356–1361 (1999).
- 23) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Okuda M., Inui K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **312**, 816–825 (2005).
- 24) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Fukatsu S., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Tanaka K., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**, 168–181 (2005).
- 25) Yantorno S. E., Varela E. B., Raffa S. R., Descalzi V. I., Gomez Carretero M. L., Pirola D. A., Ruf A. E., Martinez Carabuz G. I., Podesta L. G., Villamil F. G., *Liver Transpl.*, **11**, 167–173 (2005).
- 26) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Tanaka K., Inui K., *Liver Transpl.*, **12**, 292–300 (2006).