

スタチンによる横紋筋融解症の遺伝子マーカー

千葉 寛,^{*,a} 森本かおり^b

Genetic Marker of Statin-induced Rhabdomyolysis

Kan CHIBA^{*,a} and Kaori MORIMOTO^b

^aLaboratory of Pharmacology and Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan, and ^bLaboratory of Biopharmaceutics, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare, 60 Nakaorui-machi, Takasaki, Gunma 370-0033, Japan

(Received September 13, 2010)

This review summarizes genetic factors predisposed to statin-induced rhabdomyolysis. The first genetic risk factor of statin myopathy uncovered by genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms was the common variant of *SLCO1B1* gene. Analysis of 30000 genetic markers in 85 patients with myopathy induced by high-dose simvastatin showed a strong association with 521T>C polymorphism of *SLCO1B1*. Another study also showed that this variant of *SLCO1B1* has a significant association with myopathy in patients taking pravastatin or atorvastatin although the number of patients analyzed was limited. In addition to *SLCO1B1*, recent studies suggested that variants of genes encoding transporters (ABCG2 and ABCB1) and metabolic enzymes (CYP2C8 and UGT1A3) involved in the disposition of statins, and those involved in the metabolic muscle disease (glycogen storage disorders, carnitine palmitoyl-2 deficiency and myoadenylate deaminase deficiency) are also risk factors of statin-induced myopathy. These genetic factors may provide predisposition testing for statin-induced rhabdomyolysis.

Key words—stain; rhabdomyolysis; myopathy; genetic marker; polymorphism

1. はじめに

横紋筋融解症はスタチンの代表的な有害作用として知られているが、その頻度は低く、発症機構も明らかにされていない。しかし、最近、*SLCO1B1* の遺伝子多型がシンバスタチンによるミオパチー（骨格筋に関連した副作用の総称）の危険因子になることが報告され、スタチンによる筋肉障害に遺伝要因が関わっていることが少しずつ明らかにされつつある。本稿ではスタチンによる横紋筋融解症の危険因子について遺伝子多型との関連性を中心に概説する。

2. 横紋筋融解症とスタチン

横紋筋融解症とは筋細胞膜が崩壊し、筋原性酵素などの筋内容成分が循環血中に逸脱する病態で、重篤化した場合、急性腎不全を介して多臓器不全によ

り死に至る場合がある。原因は大きく先天性と後天性に分類することができる。先天性横紋筋融解症の多くは、解糖/糖新生、脂肪酸酸化、ミトコンドリア呼吸鎖に関与する酵素あるいはタンパク質の欠損によることが知られている。一方、後天性横紋筋融解症のおよそ80%は毒素や薬物によるもので、アルコール、乱用薬物によるものの頻度が高く、最近では高脂血症薬、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）による横紋筋融解症が多く報告されている。¹⁾

スタチンによる筋肉障害は、無症候性の creatine kinase (CK) の上昇から、筋痛症 (myalgia)、筋炎 (myositis)、横紋筋融解症 (rhabdomyolysis) まで幅広いスペクトルを示す。CK 上昇を伴わない筋痛症などの頻度は、すべてのスタチンで1%から5%であり筋肉毒性の頻度自体は低いことが窺われる (Table 1)。一方、横紋筋融解症の頻度に関しては、1998年から2001年に実施された米国における大規模コホート試験に詳細に報告されている。²⁾ この報告によれば、スタチンが単独で投与された場合

^a千葉大学大学院薬学研究院遺伝子薬物学講座薬物学研究室 (〒260-8675 千葉市中央区亥鼻 1-8-1), ^b高崎健康福祉大学薬学部薬理学系生物薬剤学 (〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 60)

*e-mail: kchiba@p.chiba-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウム S13 で発表したものを中心に記述したものである。

Table 1. Incidence Rates of Muscle Complaints with HMG-CoA Reductase Inhibitors

	Atorvastatin	Cerivastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	ref
Myopathy (%) (>CK 10×ULN)	0.11	<0.2	NA	0.076	<0.1	0.07–0.54	6)
Myalgia (%)	1.3–5.6	2.3	5	1.8–3	0.6–2.7	1.2	6)
Rhabdomyolysis monotherapy (per 10000 person-years)	0.54 (10–20 mg)	5.34 (0.3–0.8 mg)	—	—	0	0.49 (20–40 mg)	2)
Rhabdomyolysis statin + fibrate (per 10000 person-years)	22.45 (40 mg)	1035 (0.3–0.8 mg)	—	—	No cases	18.73 (40 mg)	2)

の年間 10000 人あたりの横紋筋融解症の発症件数は、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチンで 0.44 件、セリバスタチンで 5.34 件であり、その頻度は著しく低い。しかし、フィブラート系薬剤とスタチンの併用による年間 10000 人あたりの横紋筋融解症の発症件数は、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチンで 5.98 件、セリバスタチンでは 1035 件と頻度が 10 倍から 190 倍にも上昇する。

スタチンによる横紋筋融解症の発症機構は不明であるが、次のような仮説が提唱されている。³⁾ スタチンは HMG-CoA 還元酵素を阻害するため、コレステロール合成経路の下流の中間代謝物や最終産物(コレステロール、ドリコール、ユビキノン)の枯渇を引き起こす。また、lamin や小分子 GTP 結合タンパクなどのプレニル化を減少させ、細胞内シグナルカスケードに不均衡を生じさせるため、アポトーシスが誘導されると推察されている。また、筋鞘のコレステロールの欠乏は、膜の流動性などの物理化学的性質を変化させ、結果として膜の不安定化を起こす。ドリコール合成阻害により、細胞膜上のタンパクの N グリコシル化が減少し、成長因子に対する反応性が障害される可能性も示唆されている。

スタチンによるミオパチーの危険因子としては、高齢者(80 歳以上)、体格が小さいこと、女性、虚弱体質などが有意に危険率を上昇させることが報告されており、人種では中国人及び日本人は危険率が高いとされている。³⁾ また、代謝性横紋筋融解症並びに重症筋無力症などの先天性骨格筋障害、^{4,5)} 糖尿病、⁶⁾ 甲状腺機能低下症、⁶⁾ 肝・腎機能障害、^{7,8)} を有する患者においては、スタチンによる横紋筋融解症が現れ易いとの報告がある。

一方、スタチンによる横紋筋融解症の 60% は薬

物間相互作用が原因であると推定されている。⁹⁾ CYP3A4 の阻害剤であるアゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、HIV プロテアーゼ阻害剤、カルシウム拮抗薬、抗鬱薬、免疫抑制剤(cyclosporine)、グレープフルーツジュースの 1 日 11 以上の摂取は、脂溶性スタチンであるシンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチンの代謝を阻害し血中濃度を上昇させる。^{10,11)} Cyclosporine は CYP3A4 の基質とならないプラバスタチン、ピタバスタチンなどの水溶性スタチンの血中濃度も上昇させることが報告されており、スタチンの肝臓への取り込みに関与する肝特異的トランスポーターである OATP1B1 (遺伝子名 *SLCO1B1*) の阻害によるものであろうと考えられている。¹²⁾ また、疫学的研究により、フィブラートとスタチンの併用により横紋筋融解症の発症率が上昇することが報告されている。²⁾ フィブラートも単独で横紋筋融解症を起こすため、スタチンとの併用で筋肉毒性が増強する可能性が示唆されている。相互作用の強さはフィブラートの中でゲムフィブロジルが最も強く、スタチンの体内動態における OATP1B1 と CYP2C8 の寄与率に相互作用の大きさが依存すると考えられている。¹³⁾ スタチンの UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)によるラクトン化のフィブラートによる阻害もメカニズムの 1 つとして考えられているが、スタチンの総クリアランスへの UGT の寄与率から相互作用への影響は大きくないと思われる¹¹⁾。

3. スタチンによる横紋筋融解症と *SLCO1B1* の遺伝子多型

PRIMO study において、¹⁴⁾ 高脂血症治療ありなしにおける筋肉症状の家族歴はスタチンによる筋肉症状の有意な予測因子であることが示されている。このことから、遺伝的要因がスタチンによる筋肉障

害の発生に関与していることが推察されていたが、最初にその関係を大規模臨床試験とゲノムワイドな single nucleotide polymorphisms (SNP) の解析により報告したのは Search Collaborative Group である。¹⁵⁾ 彼らは、高用量のシンバスタチン (80 mg/日) を継続服用していた心筋梗塞患者 6031 人を対象にミオパチーを確実に起こした患者 48 人とミオパチーの兆候を示した患者 48 人の計 96 人を選別し、318237 の SNP を含むゲノムワイドな関連解析を行った。その結果、患者の筋肉障害と強い相関を示す唯一の SNP として、*SLCO1B1* 遺伝子の非コード領域に存在する rs4363657 を見い出した。この SNP は *SLCO1B1* 遺伝子のエキソン 6 に存在する非同義 SNP である rs4149056 (521T>C) と完全な連鎖不平衡を示し、この SNP の C-アレルをホモ接合体として持つ患者は、T-アレルをホモ接合体として持つ患者と比較して、ミオパチーを起こす危険率が 16.9 倍高まる。彼らはこのデータを基に、80 mg のシンバスタチンの服用を開始してから 1 年以内に C-アレルをホモ接合体として持つ患者がミオパチーを引き起こす危険率を 18% と推定した。

SLCO1B1 遺伝子には多数の SNPs が存在するが、Search Collaborative Group によりミオパチーとの関連が明らかにされた rs4363657 は、以前から *SLCO1B1**5 及び *SLCO1B1**15 として知られていた。*SLCO1B1**5 は 521T>C を単独で、*SLCO1B1*

*15 は 521T>C に加えて 388A>G を含む変異遺伝子である。いずれの変異もアミノ酸置換を伴い、521T>C は 174 番目の Val が Ala に、388A>G は 130 番目の Asn が Asp へ置換される。521T>C が *SLCO1B1* の機能に与える影響については多くの *in vitro* 及び *in vivo* の検討が行われている。Figure 1 は HEK293 細胞に一過的に *SLCO1B1**5 又は *15 を導入発現させ、スタチンの取り込み速度に与える影響を検討したものである。¹⁶⁾ プラバスタチンとアトルバスタチンの取り込み速度 (Mock で補正した値) は野生型に相当する *SLCO1B1**1a 及び *1b のそれぞれ 12–14% 及び 27–29% に低下している。これらの結果は *in vivo* の結果とよく一致しており、521T>C をホモ接合体として持つ個体におけるプラバスタチン経口投与後の腎外クリアランスは T-アレルの約 1/6 に低下し、¹⁷⁾ アトルバスタチンについても経口投与後の血漿中濃度-時間下面積 (AUC) は 2.4 倍となる。¹⁸⁾ 一方、シンバスタチンの取り込み速度に対する 521T>C の影響は限定的であり、野生型との大きな差は認められない (Fig. 1)。この原因として、シンバスタチンは脂溶性が高いため受動拡散で肝細胞内に移行する割合が高く 521T>C による OATP1B1 の取り込み低下があったとしても全体的な移行速度には大きな影響を与えない可能性が考えられる。¹⁶⁾ 実際、*in vivo* の報告においても、C-アレルのホモ接合体は T-アレルのホモ接合体と

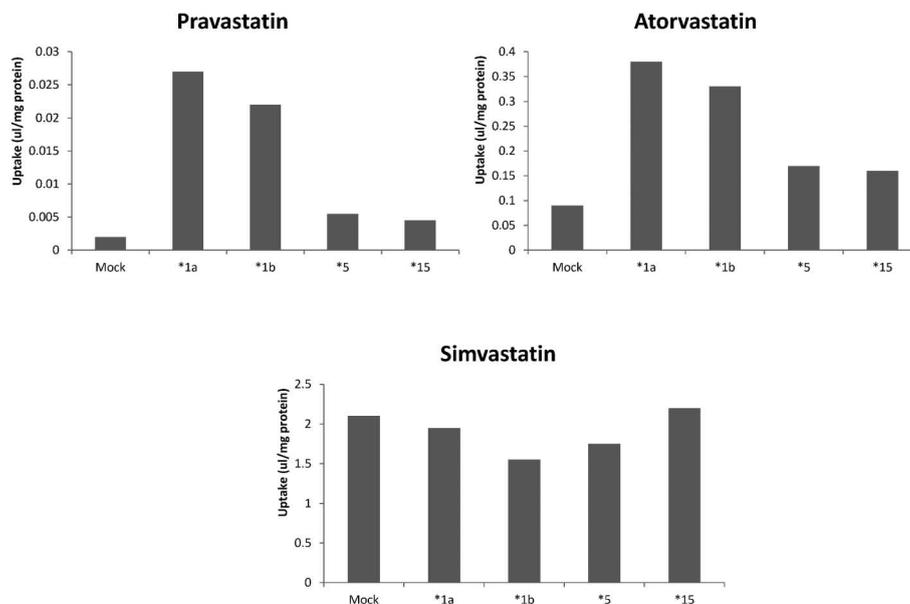


Fig. 1. Uptake of Pravastatin, Atorvastatin and Simvastatin into HEK293 Cells Transiently Expressing *SLCO1B1* Allelic Variants

比較してシンバスタチンの AUC に有意な差は得られていない。¹⁹⁾しかし、シンバスタチンの持つ HMG-CoA 還元酵素阻害作用は弱く、体内でラクトン型からアシッド型 (simvastatin acid) に変換され効果を発揮することが知られていることから、²⁰⁾ *SLCO1B1* 遺伝子の 521T>C の影響はシンバスタチンそのものではなくアシッド型のシンバスタチンについて比較するのが妥当と考えられる。実際、521C のホモ接合体におけるアシッド型シンバスタチンの AUC は T-アレルのホモ接合体と比較して 3.2 倍の高値を示す。¹⁹⁾このことは、脂溶性の高いシンバスタチン (ラクトン型) とは異なり、比較的水溶性の高いアシッド型シンバスタチンは OATP1B1 による肝取り込みが血中からの消失の律速になっており、521T>C による OATP1B1 の機能低下がアシッド型シンバスタチンの血漿中濃度を大きく上昇させたものと考えられる。¹⁹⁾先に述べたように Search Collaborative Group により、*SLCO1B1* 遺伝子の 521T>C が高用量のシンバスタチンによるミオパチーの危険因子になることが明らかにされているが、このことは OATP1B1 の 521T>C を持つ個体で血漿中のアシッド型シンバスタチンが著しい高濃度を示すことで説明されるものと思われる。

Search Collaborative Group の報告のように、大規模臨床試験とゲノムワイドな SNP 解析によりミオパチーとの関連性が確認されたスタチンは現時点でシンバスタチンのみであるが、筆者らは Search Collaborative Group の結果が報告される以前に小規模な臨床試験によりプラバスタチン又はアトルバスタチンによりミオパチーを起こした患者では、*SLCO1B1**15 の頻度が有意に高く、*SLCO1B1**15 を持つ患者がミオパチーを起こす危険率は *SLCO1B1**15 を持たない患者の 11.3 倍となることを報告している。²¹⁾この検討の中でプラバスタチン単独でミオパチーを起こした患者は 6 人いたが、そのうち 5 人は *SLCO1B1**15 の保有者で、残りの一人は *SLCO1B1**15 を持っていなかった。しかし、この患者は *SLCO1B1* のエキソン 12 にこれまでに報告のない非同義 SNP を持っており、²²⁾最近、その変異は OATP1B1 の機能を野生型の約 1/2 に低下させることが明らかとなった。²³⁾これらの知見から、OATP1B1 の機能低下はシンバスタチンだけで

なくプラバスタチンによるミオパチーの危険因子にもなっている可能性が考えられる。

4. *SLCO1B1* 以外のトランスポーターの遺伝子多型とスタチンの体内動態

最近、*SLCO1B1* 以外のトランスポーターの遺伝子多型がスタチンの体内動態に影響を与えることが次第に明らかとなっている。現時点ではまだ筋肉障害との関係を明確にした報告はないが、ここではスタチンの血漿中濃度の比較的大きな変動要因となる ABCG2 と ABCB1 について述べることにする。

ABCG2 は BCRP としても知られる ABC トランスポーターである。小腸、肝臓、腎臓、脳、胎盤など広範な臓器に発現し、薬物などの脂溶性物質を排出する役割を果たしている。*ABCG2* には多くの SNPs が知られているが、比較的頻度が高く機能への影響も大きい 421C>A (Gly141Lys) がスタチンとの関係で最もよく検討されている。血漿中濃度への影響が最も大きいスタチンは、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンであり、A-アレルをホモ接合体として持つ個体は C-アレルのホモ接合体と比較して、経口投与後の AUC がそれぞれ 144%、72%、72% 高くなる。^{24,25)}シンバスタチンの AUC も A-アレルのホモ接合体で 111% 高値を示すが、アシッド型シンバスタチンの AUC には C-アレルと比較して有意な差は認められない。^{24,25)}一方、プラバスタチン、ピタバスタチンの AUC は 421C>A によって大きな影響を受けない。^{26,27)}

ABCB1 は P-糖タンパクとして知られている ABC トランスポーターである。小腸、肝臓、腎臓、脳などに発現して、薬物を含む脂溶性物質の排出に係わっている。このトランスポーターの遺伝子のハプロタイプである 1236C-2677G-3435C をホモ接合体として持つ個体ではアトルバスタチンとアシッド型シンバスタチンの AUC が 1236T-2677T-3435T をホモ接合体として持つ個体より 55-60% 高いことが報告されている。²⁸⁾このハプロタイプはフルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチンの体内動態には有意な影響を与えない。²⁹⁾

5. 薬物代謝酵素の遺伝子多型とスタチンによる横紋筋融解症

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2D6, UGT などの薬物代謝酵素がスタチンの代謝に係わっていることが知られており、これらの酵素の活性を低下さ

せる SNP は筋肉障害の危険因子となる可能性がある。現在、これらの酵素の遺伝子多型と筋肉障害の関連性を明確に示した報告はないが、セリバスタチンにより横紋筋融解症を起こした患者で、*CYP2C8* 遺伝子に停止コドンを生じさせる変異がホモ接合体として見いだされたとの症例報告がある。³⁰⁾ 同じ著者らにより、この患者のセリバスタチンの血漿中半減期は通常の 10 倍近くに延長していたことも報告されており、³¹⁾ *CYP2C8* の遺伝的欠損がセリバスタチンによる筋肉障害の危険因子である可能性が示唆される。セリバスタチンは横紋筋融解症の発生頻度が他のスタチンに比較して高いため市場から回収された薬物であるが、その原因の 1 つとしてゲムフィブロジルを併用していた患者で代謝物として生成するゲムフィブロジルのグルクロン酸抱合体が *CYP2C8* を非可逆的に不活化していたことが原因の 1 つである可能性が指摘されている。³²⁾ したがって、現時点では検証することが困難であるが、*CYP2C8* の活性低下や欠損を引き起こす遺伝子多型がセリバスタチンによる横紋筋融解症の危険因子の 1 つとなっていた可能性は否定できないものと思われる。

アトルバスタチンは *CYP3A4*, *UGT* などの酵素により代謝を受けることが知られているが、このスタチンによりミオパチーを起こした患者では、アトルバスタチンそのものの血漿中濃度は対照群と変わらなかったのに対し、アトルバスタチンのラクトン型と 2-水酸化アトルバスタチンの血漿中濃度は対照群のそれぞれ 2.4 倍及び 3.1 倍と高かったことが報告されている。³³⁾ アトルバスタチンのラクトン型には *HMG-CoA* 還元酵素阻害作用はないが、細胞障害性が高く、脂溶性で組織移行性も高いため、ラクトン型の高血漿中濃度がミオパチーの原因となっている可能性が指摘されている。³⁴⁾ アトルバスタチンのラクトン化には *UGT1A3* が係わっており、その発現量を高める遺伝子変異である *UGT1A3*2* を持つ個体では、ラクトン型の血漿中濃度が高値を示すことが明らかにされている。³⁴⁾ そのため、この遺伝子多型がアトルバスタチンによるミオパチーの危険因子になっている可能性が指摘されている。³⁴⁾

その他 *CYP3A5* の遺伝子多型とアトルバスタチンによるミオパチーの関係、*CYP2D6* の多型とシンバスタチンによる筋肉障害の関連性を示唆する報

告もあるが、明確な結論は出ていない。³⁵⁾

6. スタチンによる横紋筋融解症と先天性横紋筋融解症の原因遺伝子

副作用の原因遺伝子は類似の症状を呈する先天性疾患の原因遺伝子と同一である可能性がある。Vladutiu らは、³⁶⁾ 高脂血症治療薬によるミオパチー発症患者における先天性代謝性ミオパチーの保因者の頻度を、一般的な集団における頻度と比較した。比較的頻度の高い先天性代謝性ミオパチーの原因遺伝子から、*carnitine palmitoyl transferase 2 (CPT2)*, *myophosphorylase* (グリコーゲン貯蔵障害である *McArdle* 病の原因遺伝子), *myoadenylate deaminase (AMPD)* を選択し、遺伝子変異の頻度の解析とバイオプシーによる生化学的検査を、136 人の高脂血症治療薬誘発ミオパチー患者及び対照群について行った。その結果、高脂血症治療薬によるミオパチー発症患者群における先天性ミオパチーの原因遺伝子変異をホモ接合体又はヘテロ接合体として有する患者は 10% であり、対照群の 3% に比較して有意に頻度が高かった。*CPT2* 並びに *myophosphorylase* 欠損の高脂血症治療薬誘発ミオパチー群における頻度は、一般集団における頻度の各々 13 倍及び 20 倍であり、*AMPD* 欠損症はヘテロ接合体では関連性がないが、ホモ接合体でミオパチーの危険率の上昇との関連性が認められている。この結果は、その後行われたシンバスタチンによるミオパチー患者を対象としたゲノムワイドな関連解析では再現されていないが、¹⁵⁾ 通常非常に稀な先天性疾患が潜在的には薬物誘発ミオパチーに共通の危険因子であることを示唆している。*McArdle* 病の保因者頻度は 1/170 であり、最も頻度の高い *CPT2* 欠損症の原因変異 (*S113L*) の保因者頻度は 1/270 である。筋バイオプシー標本の生化学的検査では、スタチン誘発ミオパチー患者の 52% にミトコンドリア又は脂肪酸代謝の異常が認められている。さらに、ミトコンドリア機能疾患と関連があるとされている 3-methylglutaconic acid (3-MGA) の尿中排泄率の上昇が、*CK* が正常レベルのスタチン誘発性ミオパチー患者や横紋筋融解症患者において確認されている。³⁷⁾ *CoenzymeQ10* はミトコドリアにおける酸化的リン酸化において電子の伝達の役割を担っており、メバロン酸経路により合成されているため、スタチンの服用は *CoQ10* の欠乏を起こし、筋肉毒性の原因と

なる可能性がある。最近、Ohらにより³⁸⁾一次性CoQ10欠損症の原因であるCoQ2遺伝子変異がスタチン不耐性と関連している可能性が示されている。また、悪性高熱症の潜在的保因者で危険率が高いことがGuisらにより報告されている。³⁹⁾彼らは、スタチンによるミオパチーと横紋筋融解症の重症患者11名について研究し、*in vitro*の筋収縮試験で9例で悪性高熱症を示唆する結果を得たことから、悪性高熱症の潜在的保因者で危険率が高い可能性を推察している。悪性高熱症の原因遺伝子であるryanodine受容体の遺伝子変異の関与については検討されていない。

7. おわりに

スタチンによる横紋筋融解症の危険因子について遺伝要因を中心に概説した。スタチンの体内動態に係わるトランスポーターや代謝酵素は個々のスタチンによって異なるため、筋肉障害の危険因子も個別に考える必要がある。今後、*SLCO1B1*に加え、*ABCG2*, *ABCB1*, 薬物代謝酵素, 先天性横紋筋融解症の原因遺伝子などの検討が進むことによりシンバスタチン以外のスタチンについても遺伝的な危険因子が明らかにされることが期待される。

REFERENCES

- Warren J. D., Blumbergs P. C., Thompson P. D., *Muscle Nerve*, **25**, 332–347 (2002).
- Graham D. J., Staffa J. A., Shatin D., Andrade S. E., Schech S. D., Grenade L. L., Gurwitz J. H., Chan K. A., Goodman M. J., Platt R., *JAMA*, **292**, 2585–2590 (2004).
- Chatzizisis Y. S., Koskinas K. C., Misirli G., Christos V., Hatzitolios A., Giannoglou G. D., *Drug Saf.*, **33**, 171–187 (2010).
- Leung N. M., Ooi T. C., McQueen M. J., *Arch. Intern. Med.*, **359**, 789–799 (2000).
- Oh S. J., Dhall R., Young A., Morgan M. B., Lu L., Claussen G. C., *Muscle Nerve*, **38**, 1101–1107 (2008).
- Shek A., Ferrill M. J., *Ann. Pharmacother.*, **35**, 908–917 (2001).
- Armitage J., *Lancet*, **370**, 1781–1790 (2007).
- Ronaldson K. J., O’Shea J. M., Boyd I. W., *Drug Saf.*, **29**, 1061–1067 (2006).
- Kashani A., Phillips C. O., Foody J. M., Wang Y., Mangalmurti S., Ko D. T., Krumholz H. M., *Circulation*, **114**, 2788–2797 (2006).
- Williams D., Feely J., *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 343–370 (2002).
- Fichtenbaum C. J., Gerber J. G., Rosenkranz S. L., Segal Y., Aberg J. A., Blaschke T., Alston B., Fang F., Kosel B., Aweeka F., *AIDS*, **16**, 569–577 (2002).
- Shitara Y., Sugiyama Y., *Pharmacol. Ther.*, **112**, 71–105 (2006).
- Neuvonen P. J., Niemi M., Backman J. T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**, 565–581 (2006).
- Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Begaud B., *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **19**, 403–414 (2005).
- Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R., *N. Engl. J. Med.*, **359**, 789–799 (2008).
- Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K., *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 513–522 (2005).
- Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 554–565 (2003).
- Pasanen M. K., Fredrikson H., Neuvonen P. J., Niemi M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 726–733 (2007).
- Pasanen M. K., Neuvonen M., Neuvonen P. J., Niemi M., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 873–879 (2006).
- Vickers S., Duncan C. A., Chen I. W., Rosegay A., Duggan D. E., *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 138–145 (1990).
- Morimoto K., Ueda S., Seki N., Igawa Y., Kameyama Y., Shimizu A., Oishi T., Hosokawa M., Iesato K., Mori S., Saito Y., Chiba K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**, 21 (2005).
- Morimoto K., Oishi T., Ueda S., Ueda M., Hosokawa M., Chiba K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 453–455 (2004).
- Furihata T., Satoh N., Ohishi T., Ugajin M., Kameyama Y., Morimoto K., Matsumoto S., Yamashita K., Kobayashi K., Chiba K., *Pharmacogenomics J.*, **9**, 185–193 (2009).
- Keskitalo J. E., Pasanen M. K., Neuvonen P. J., Niemi M., *Pharmacogenomics*, **10**, 1617–

- 1624 (2009).
- 25) Keskitalo J. E., Zolk O., Fromm M. F., Kurkinen K. J., Neuvonen P. J., Niemi M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**, 197–203 (2009).
- 26) Ieiri I., Suwannakul S., Maeda K., Uchimaru H., Hashimoto K., Kimura M., Fujino H., Hirano M., Kusuhara H., Irie S., Higuchi S., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 541–547 (2007).
- 27) Ho R. H., Choi L., Lee W., Mayo G., Schwarz U. I., Tirona R. G., Bailey D. G., Michael Stein C., Kim R. B., *Pharmacogenet. Genomics*, **17**, 647–656 (2007).
- 28) Keskitalo J. E., Kurkinen K. J., Neuvonen P. J., Niemi M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 457–461 (2008).
- 29) Keskitalo J. E., Kurkinen K. J., Neuvonen M., Backman J. T., Neuvonen P. J., Niemi M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 207–213 (2009).
- 30) Ishikawa C., Ozaki H., Nakajima T., Ishii T., Kanai S., Anjo S., Shirai K., Inoue I., *J. Hum. Genet.*, **49**, 582–585 (2004).
- 31) Ozaki H., Ishikawa C. T., Ishii T., Toyoda A., Murano T., Miyashita Y., Shirai K., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **30**, 189–192 (2005).
- 32) Ogilvie B. W., Zhang D., Li W., Rodrigues A. D., Gipson A. E., Holsapple J., Toren P., Parkinson A., *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 191–197 (2006).
- 33) Hermann M., Bogsrud M. P., Molden E., Asberg A., Mohebi B. U., Ose L., Retterstol K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**, 532–539 (2006).
- 34) Riedmaier S., Klein K., Hofmann U., Keskitalo J. E., Neuvonen P. J., Schwab M., Niemi M., Zanger U. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**, 65–73 (2010).
- 35) Ghatak A., Faheem O., Thompson P. D., *Atherosclerosis*, **210**, 337–343 (2010).
- 36) Vladutiu G. D., Simmons Z., Isakson P. J., Tarnopolsky M., Peltier W. L., Barboi A. C., Sripathi N., Wortmann R. L., Phillips P. S., *Muscle Nerve*, **34**, 153–162 (2006).
- 37) Phillips P. S., Haas R. H., *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **6**, 971–978 (2008).
- 38) Oh J., Ban M. R., Miskie B. A., Pollex R. L., Hegele R. A., *Lipids Health Dis.*, **6**, 7 (2007).
- 39) Guis S., Figarella-Branger D., Mattei J. P., Nicoli F., Le Fur Y., Kozak-Ribbens G., Pellissier J. F., Cozzone P. J., Amabile N., Bendahan D., *Arthritis Rheum.*, **55**, 551–557 (2006).