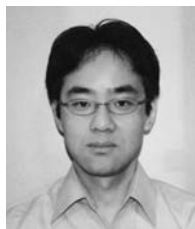


オーダーメイド医療における 薬物トランスポーター遺伝子多型活用の現状

九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野

廣田 豪



はじめに

pharmacogenomic/pharmacogenetic (PGx)研究の進展により、薬物トランスポーターが発現する臓器(小腸, 肝臓, 腎臓など)やトランスポーターによる薬物輸送の方向, 基質薬物などが同定されたことで、薬物トランスポーターの薬物動態における重要性が明らかとなってきている。遺伝子多型による薬物トランスポーターの発現・機能の変化がトランスポーターの基質薬物の体内動態の大きな変動要因となりうることが示されていることから、血中濃度が薬物の有効性や副作用と明確に関連する薬物はオーダーメイド医療を指向した遺伝子多型の活用が望ましいと考えられる。しかしながら薬物トランスポーター遺伝子多型の薬物治療における活用は進んでおらず、抱合化酵素であるUGT1A1が唯一日本においてイリノテカンにおける遺伝子多型診断の保険適応(2008年11月)となったのみである。PGxの臨床展開が進まない現状にある背景を明らかにするため、本稿では薬物トランスポーターのうちヒトにおける臨床試験の蓄積の最も多い薬物トランスポーターであるABCトランスポーター:MDR1,BCRPについてこれまでの報告をまとめ、PGx活用に向けての課題を考察する。

MDR1 (multidrug resistance 1, 遺伝子名: ABCB1)

MDR1の組織分布は小腸上皮細胞, 脳毛細血管内皮細胞(血液脳関門), 近位尿細管, 肝臓, 副腎など幅広いことが知られ, ABCB1遺伝子は染色体7q21に位置しており, 28のexonを持つ。多くの遺伝子多型が報告されているが特に1236C>T(同義置換), 2677G>T/A(893Ala>Ser/Thr)や3435C>T(同義置換)について注目されている。2677G>T/A, 3435C>Tは連鎖することが知られており, 日本人においては約90%¹⁾, ヨーロッパ系アメリカ人では約60%が両多型を同時に持つ²⁾。このことからこれら多型はハプロタイプとして組み合わせられて解析されることが多い。この中でも3435C>Tは1236C>T, 2677G>Tと組み合わせることでP糖タンパク(P-gp)の構造変化とそれに伴う機能低下と関連することが報告される一方で³⁾, mRNAの安定性に影響を与えることも示されている⁴⁾。

Hoffmeyerらが2000年に3435C>TとジゴキシシンC_{max}の上昇との関連を報告して以降⁵⁾, 薬物動態と薬物トランスポーター遺伝子多型の関連解析がこれまで精力的に行われてきた。近年報告されたものを中心にABCB1遺伝子多型を対象とした臨床試験について, 薬物動態パラメーターへの影響と解析対象のn数をTable 1にまとめた。複数の薬物において遺伝子多型と薬物動態パラメーターとの関連に一定の見解が得られていない。先述したジゴキシシンについても報告間で結果が異なっている。Sakaedaらは3435TTにおいてAUCが低下することを示唆しているが⁴⁰⁾, これはHoffmeyerら⁵⁾やKurataら⁴¹⁾との結果とは異なる。シクロスポリンはジゴキシシンと同様にP-gpの良好な基質として知られているが, ABCB1遺伝子多型の動態パラメーターに対する影響は, 100名を超えるn数の多い報告が複数あるにもかかわらず, 一致した結果が得られていない。

分子標的薬であるイマチニブは臨床試験が複数報告されているが, クリアランスに対して上昇させる, 低下させる, 影響しないと報告間でまったく異なった結果が得られている。最近, 慢性骨髄性白血病患者を対象とした試験において, ABCB1ハプロタイプ(1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T)のみではイマチニブのクリアランスを含む体内動態に影響を認めなかった一方で, SLC22A1ハプロタイプ(IVS6-878C>A, 1222A>G, IVS7+850C>T)との組み合わせにおいてクリアランスとの間に強い関連が認められた¹⁵⁾。同様にセロトニン・ドーパミン拮抗薬であるリスペリドンも最近複数の臨床試験が報告されているが, ABCB1遺伝子の役割は不明確である。3435C>Tのみを対象とした場合はC_{max}については影響を認めたが(p<0.05), AUCに対してはほとんど関連を認めなかった一方で(p=0.873), CYP2D6の遺伝子型をCYP2D6*10/*10のみに限定した検体(n=30)では3435C>Tの遺伝子型間でAUCに明確な差を認めた(C/C: 58.09±6.82, C/T: 82.55±8.00, T/T: 128.35±11.73)⁹²⁾。このことは単一遺伝子の遺伝子多型, ハプロタイプのみを対象とした試験では正確なトランスポーターの機能評価は難しく, 基質に対して輸送活性を持つトランスポーターや代謝酵素について同時に解析していくことの重要性が示されている。特にCYP3A4/CYP3A5はABCB1と基質特性がかなり重複することが知られているので, これら代謝酵素の影響は無視できないと考えられる。

BCRP (breast cancer resistance protein, 遺伝子名: ABCG2)

BCRPはMDR1・MRP1非依存的に抗がん剤耐性を示したヒト乳がん細胞から同定されたトランスポーターであり, 正常組織においても小腸上皮細胞, 脳毛細血管内皮細

Table 1 ABCBI 遺伝子型、ハプロタイプ of the 基質薬物体内動態への影響

基質薬物	解析遺伝子多型	薬物動態パラメーターへの影響	対象検体 (n 数)	文献
HAART レジメン (ロビナビル, リトナビル)	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型, ハプロタイプ共に)	患者 (n=113)	6)
アジスロマイシン	2677G>T/A, 3435C>T	C _{max} ↓ (2677G>T, 3435C>T), T _{max} ↑ (2677G>T, 3435C>T), AUC ↓ (2677G>T, 3435C>T)	健康人 (n=20)	7)
アザナビル	3435C>T	最低血中濃度 ↓ (3435C>T)	患者 (n=118)	8)
アタザナビル	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (2677G>T, 3435C>T)	患者 (n=103)	9)
アトルバスタチン	2677G>T/A, 3435C>T	半減期 ↑ (2677TT-3435TT)	健康人 (n=28)	10)
アムロジピン	2677G>T/A, 3435C>T	C _{max} , AUC ↓ (2677G>T, 3435C>T), クリアランス ↑ (2677G>T, 3435C>T)	健康人 (n=26)	11)
イマチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	定常状態クリアランス ↑ (1236TT, 2677TT, 3435TT)	患者 (n=22)	12)
イマチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=67)	13)
イマチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	クリアランス ↓ (3435C>T)	患者 (n=34)	14)
イマチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (ハプロタイプ)	患者 (n=38)	15)
イリノテカン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	イリノテカン total AUC ↑, SN-38 total AUC ↑, SN-38 ラクトン体クリアランス ↓ (1236C>T)	患者 (n=65)	16)
イリノテカン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	C _{max} ↑ (3435C>T)	患者 (n=29)	17)
イリノテカン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	SN-38 グルクロノライド AUC ↓ (2677G>T/A, 3435C>T)	患者 (n=107)	18)
インジナビル	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型, ハプロタイプ共に)	患者 (n=139)	19)
インジナビル	3435C>T	分布容積 ↓ (3435C>T)	患者 (n=21)	20)
エファビレンツ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=489)	21)
エファビレンツ	rs3842C>T, 3435C>T	血中蓄積率 ↑ (rs3842C>T)	患者 (n=50)	22)
エファビレンツ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, 4036A>G	血中濃度 ↑ (1236C>T), 血中濃度 ↓ (4036A>G)	患者 (n=137)	23)
エルロチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	トラフ血中濃度 ↑ (1236TT-2677TT-3435TT)	患者 (n=50)	24)
カハベンチン	2677G>T/A	影響認められず (2677G>T)	健康人 (n=30)	25)
カルバマゼピン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	血中濃度 ↓ (3435C>T)	患者 (n=84)	26)
クロキサリリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	血中濃度, C _{max} , AUC ↑ (1236C>T), クリアランス ↓ (1236C>T), C _{max} , AUC ↓ (1236CC-2677GG-3435CC)	健康人 (n=18)	27)
クロザピン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	投与量補正血中濃度 ↑ (2677G>T, 3435C>T)	患者 (n=60)	28)
クロピドグレル	3435C>T	C _{max} , AUC ↓ (3435C>T)	患者 (n=60)	29)
ジクロキサリリン	2677G>T/A, 3435C>T	腎クリアランス ↑ (3435C>T)	健康人 (n=11), 患者 (n=11)	30)
シクロスポリン	3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=124)	31)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC ↑, C _{max} ↑ (1236TT-2677TT-3435TT compared to 1236C-2677G-3435C)	患者 (n=14)	32)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	トラフ血中濃度 ↑ (2677G>T)	患者 (n=112)	33)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	トラフ血中濃度 ↑ (1236CC-2677GG-3435CC)	患者 (n=337)	34)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	血中濃度 ↑ (3435C>T)	患者 (n=36)	35)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=171)	36)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	投与量補正投与 2 時間後血中濃度 ↑ (3435C>T, 1236T-2677G-3435C)	患者 (n=91)	37)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず	患者 (n=150)	38)
シクロスポリン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=126)	39)
ジゴキシン	3435C>T	C _{max} ↑ (3435C>T)	健康人 (n=14)	5)
ジゴキシン	3436C>T	AUC ↓ (3435C>T)	健康人 (n=114)	40)
ジゴキシン	2677G>T/A, 3435C>T	ハイオアベイラピリテイ ↑ (2677G>T/A, 3435C>T), 腎クリアランス ↓ (2677G>T/A, 3435C>T)	健康人 (n=15)	41)
ジゴキシン	2677G>T/A, 3435C>T	AUC ↑, C _{max} ↑ (3435C>T), AUC ↑, C _{max} ↑ (2677G-3435T compared to 2677G-3435C)	健康人 (n=24)	42)
ジゴキシン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	血中濃度 ↑ (1236C>T, 2677G>T, 3435C>T)	患者 (n=195)	43)
ジゴキシン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	C _{max} ↑, AUC ↑, T _{max} ↓ (1236TT-2677TT-3435TT compared to 1236TC-2677GG-3435CC)	健康人 (n=20)	44)
シタグリブチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (ハプロタイプ)	健康人 (n=29)	45)

Table 1 (つづき)

基質薬物	解析遺伝子多型	薬物動態パラメーターへの影響	対象検体(n数)	文献
シロドシン	1236C>T, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	健康人(n=31)	46)
スニチニブ	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず	患者(n=19)	47)
スバルフロキサシン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型, ハプロタイプ共に)	健康人(n=426)	48)
タクロリムス	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(ハプロタイプ)	患者(n=832)	49)
タクロリムス	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(2677TT-3435TT)	患者(n=63)	50)
タクロリムス	3435C>T	投与量補正血中濃度↑(3435C>T)	患者(n=42)	51)
タクロリムス	1199G>A, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=96)	52)
タクロリムス	3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=63)	53)
タクロリムス	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=63)	54)
タクロリムス	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず	患者(n=151)	55)
タクロリムス	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型, ハプロタイプ共に)	健康人(n=22)	56)
タクロリムス	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず	患者(n=70)	57)
タリノロール	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	健康人(n=55)	58)
タリノロール	3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	健康人(n=18)	59)
テルミサルタン	3435C>T	影響認められず(3435C>T)	健康人(n=61)	60)
ドキシサルピシン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC↑(1236TT-2677TT-3435TT, 1236CT-2677GT-3435CT compared to 1236CC-2677GG-3435CC)	患者(n=62)	61)
ドセタキセル	3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=31)	62)
ドセタキセル	-129T>C, 61A>G, 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC↑(3435C>T)	患者(n=53)	63)
ドセタキセル	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=54)	64)
ネビラピン	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず	患者(n=18)	65)
ネビラピン	3435C>T	影響とめられず(遺伝子型)	患者(n=124)	66)
ネビラピン	3435C>T	影響認められず	患者(n=26)	67)
ネビラピン	3435C>T	影響認められず	患者(n=60)	68)
ネビラピン	1236C>T, 3435C>T	影響認められず(ハプロタイプ)	健康人(n=67)	69)
バクリタキセル	2677G>T/A	クリアランス↓(2677G>T)	患者(n=33)	70)
パクリタキセル	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	患者(n=93)	71)
バラシクロビル	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC↑(2677TA compared to 2677GG, GA, TT)	健康人(n=24)	72)
バルプロ酸	3435C>T	影響認められず(3435C>T)	患者(n=104)	73)
フェキソフェナジン	3435C>T	影響認められず(遺伝子型)	健康人(n=20)	74)
フェキソフェナジン	2677G>T/A, 3435C>T	AUC↓(2677AA-3435CC)	健康人(n=33)	75)
フェキソフェナジン	1236C>T, 3435C>T	S-フェキソフェナジン AUC↑(1236C>T, 3435C>T in combination with SLCO2B1*/*)	健康人(n=24)	76)
フェニトイン	3435C>T	血中濃度↑(3435C>T)	健康人(n=96)	77)
フェノバルビタール	2677G>T/A, 3435C>T	脳脊髄液中濃度↑(3435C>T)	患者(n=60)	78)
ブテソニド	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(2677G>T, 3435C>T)	患者(n=21)	79)
プラバスタチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(1236CC-2677GG-3435CC vs 1236TT-2677TT-3435TT)	健康人(n=10)	80)
フルバスタチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(1236CC-2677GG-3435CC vs 1236TT-2677TT-3435TT)	健康人(n=10)	81)
フルバスタチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	半減期↑(2677G>T), 半減期↑(1236TT-2677TT-3435T compared to 1236C-2677G-3435C)	健康人(n=12)	82)
ベラパミル	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず(2677G>T, 3435C>T)	健康人(n=10)	83)
ベラパミル	2677G>T/A, 3435C>T	AUC↓(2677TT-3435TT, 2677GT-3435CT), クリアランス↑(2677TT-3435TT)	健康人(n=24)	84)
ポリコサノール	2677G>T/A, 3435C>T	クリアランス↓(3435C>T)	健康人(n=35)	85)
ラベタロール	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC↑(2677G>T, 3435C>T), クリアランス↓(2677G>T, 3435C>T)	健康人(n=37)	86)
ランソプラゾール	3435C>T	移植前患者において影響認められず(3435C>T)	患者(n=24)	

Table 1 (つづき)

基質薬物	解析遺伝子多型	薬物動態パラメーターへの影響	対象検体 (n 数)	文献
ランソプラゾール	3435C>T	C _{max} ↑ (3435C>T)	健康人 (n=15)	87)
ランソプラゾール	3435C>T	影響認められず (遺伝子型)	患者 (n=51)	88)
リスベリドン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	投与量補正水酸化体血中濃度 ↓ (1236TT-2677TT-3435TT)	患者 (n=46)	89)
リスベリドン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	T _{max} ↑ (1236C>T)	健康人 (n=23)	90)
リスベリドン	2677G>T/A, 3435C>T	定常状態血中濃度 ↑ (2677G>T/A, 3435C>T)	患者 (n=83)	91)
リスベリドン	2677G>T/A, 3435C>T	C _{max} ↑ (3435C>T)	健康人 (n=80)	92)
レパグリニド	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC ↑ (2677GT, TT compared to GG, TA)	健康人 (n=24)	93)
レバミピド	1236C>T, 3435C>T	影響認められず	健康人 (n=30)	94)
レボサルビル	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	AUC ↑, C _{max} ↑ (2677G>T/A, 3435C>T)	健康人 (n=58)	95)
ロサルタン	3435C>T	影響認められず (3435C>T)	健康人 (n=58)	96)
ロスバスタチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (1236CC-2677GG-3435CC vs 1236TT-2677TT-3435TT)	健康人 (n=10)	80)
ロバスタチン	1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (1236CC-2677GG-3435CC vs 1236TT-2677TT-3435TT)	健康人 (n=10)	80)
ロピナビル	2677G>T/A, 3435C>T	影響認められず (2677G>T, 3435C>T)	患者 (n=103)	9)

胞(血液脳関門), 近位尿細管, 胎盤など幅広い組織に発現しており, 医薬品を含む異物の小腸からの吸収, 中枢組織や胎児への薬物移行を阻止する方向に作用する. ABCG2 は染色体 4q22 に位置しており, 16 の exon を持つ. 他の多くの ABC トランスポーターとは異なり BCRP は ATP 結合部位を 1 つしか持たないハーフ トランスポーターであり各組織の頂端膜上で分子間ジスルフィド結合により形成されるホモダイマーとして機能している. 多数の遺伝子多型が報告されているが, その中でもアジア人で約 30% と頻度が比較的高い 421C>A (141Gln>Lys) が最も注目を集めている. 421C>A は BCRP 発現の低下と関連することが報告されており, これはユビキチン-プロテアソーム系を介した蛋白質の分解が関与すると考えられている⁹⁷⁾. Table 2 に BCRP 遺伝子多型を対象に薬物動態への影響を評価した臨床試験をまとめた. 消化管における 421C>A による BCRP 発現低下は小腸上皮細胞における薬物排泄能低下につながりバイオアベイラビリティの上昇を引き起こすと考えられる. 実際スルファサラジン, ロスバスタチンにおいては複数の臨床試験において AUC の上昇を認めている. 我々はスルファサラジンの臨床試験において AUC, C_{max} の上昇, CL/F の低下に 421C>A の gene dose effect を認めた¹¹²⁾. Keskitalo らはロスバスタチンにおいて 421C>A の影響を認め, 421AA は 421CC, 421CA と比べて AUC (0-infinity) がそれぞれ 144%, 100% 上昇していることを報告し¹⁰⁰⁾, Zhang らも同様の結果を示している¹²⁴⁾. その一方で, ピタバスタチンなどの複数の薬物で遺伝子多型の影響は認められず, 421C>A の作用には基質特異性が存在すると思われる. ABCB1 と比べて ABCG2 を対象とした臨床試験は少なく, アトルバスタチンやスニチニブについては 421C>A の影響が示されているが Table 2 に記載した以外にはケースレポートを除くと報告がほとんどない. ABCG2 について基質薬物への影響を評価するには臨床試験データがまだまだ不足しているのが現状である.

おわりに

PGx 研究結果の臨床的有用性について, 「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン」¹²⁵⁾ では, 「ゲノムバイオマーカーと薬物動態, 薬力学の関連の有無」と並んで「真のアウトカム(生存期間, 無病生存期間, 医療経費)を改善するのか」により判断されると記載されている. 後者については現状十分な検証が行われているとはいいい難くアウトカムの改善についての検討が必要である. 一方でアウトカム改善には信頼性の高いゲノムバイオマーカーの確立は必須であり, そのための研究がますます重要となることから本稿で取り上げた薬物トランスポーター遺伝子多型についての臨床研究の推進は欠かせない.

Table 2 ABCG2 遺伝子型、ハプロタイプの基質薬物体内動態への影響

基質薬物	解析遺伝子多型	薬物動態パラメーターへの影響	対象検体 (n 数)	文献
9-アミノカンプトテン	421C>A	投与量補正クラクトン/体 AUC ↑ (421C>A)	患者 (n=28)	98)
A771726	34G>A, 421C>A	C _{max} ↑, AUC ↑, CL/F ↓ (421C>A)	健康人 (n=24)	99)
アトルバスタチン	421C>A	AUC ↑ (421C>A)	健康人 (n=32)	100)
イリノテカン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=84)	101)
イリノテカン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=29)	17)
イリノテカン	-19572>C, CTCA deletion, -19202G>C, -18845T>C, -18604 A deletion, 34G>A, 376C>T, 421C>A, 1244A>G, 1245G>C	AUC _{SN-38} /AUC _{CPT-11} ↓ (-19572-19569 CTCA deletion)	患者 (n=107)	18)
イマチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=82)	102)
イマチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=67)	103)
イマチニブ	421C>A	クリアランス/F ↓ (421C>A)	患者 (n=67)	13)
イマチニブ	421C>A	投与量補正トラフ血中濃度 ↑ (421C>A)	患者 (n=34)	14)
イマチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=15)	104)
イマチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=82)	105)
エルロチニブ	-15994G>A, -15622C>T, 34G>A, 421C>A, 1143C>T, 16702G>A	AUC ↑, C _{max} ↑ (-15622/1143 ディプロタイプ)	患者 (n=80)	106)
エルロチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=42)	107)
オルメサルタン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=68)	108)
ジフロモテカン	-24C>T, 421C>A	静脈内投与 AUC, C _{max} ↑, 経口投与ハイオアハイオリティ ↓ (421C>A)	患者 (n=22)	109)
シンバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=32)	110)
スニチニブ	421C>A	投与量補正 AUC ↑ (421C>A)	患者 (n=19)	47)
スルファサラジン	34G>A, 421C>A	AUC ↑ (34GG-421CA compared to 34GG-421CC)	患者 (n=18)	111)
スルファサラジン	421C>A	AUC ↑, C _{max} ↑, CL/F ↓ (421C>A)	健康人 (n=37)	112)
ダスセルチブ	346G>A, 421C>A, 1143C>T, 15994G>A	影響認められず (遺伝子多型, ハプロタイプ)	患者 (n=48)	113)
テラチニブ	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=33)	114)
テルミサルタン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=12)	115)
ドキシルピジン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=62)	61)
ドセタキセル	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=54)	64)
ニトロフラントイン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=36)	116)
バクリタキセル	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	患者 (n=93)	117)
ピタバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=22)	118)
ピタバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=45)	119)
フェキソフェナジン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=24)	76)
プラバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=107)	120)
プラバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=32)	110)
フラボピリドール	421C>A	ラクトン/体 AUC ↑ (421C>A)	患者 (n=35)	121)
フルバスタチン	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=32)	110)
フルバスタチン	34G>A, 421C>A	AUC ↑ (421C>A)	健康人 (n=12)	81)
ニコフェノール酸	421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=42), 患者 (n=37)	122)
ラミブジン	34G>A, 376C>T, 421C>A	影響認められず (遺伝子多型)	健康人 (n=22)	123)
ロスバスタチン	421C>A	C _{max} ↑, AUC ↑, CL/F ↓ (421C>A)	健康人 (n=14)	124)
ロスバスタチン	421C>A	AUC ↑, C _{max} ↑ (421C>A)	健康人 (n=32)	100)

年齢や性別，人種，病態に加え環境要因など様々な因子により薬物の体内動態は変動する．その一方で薬物代謝酵素においては豊富な臨床研究の積み重ねにより変動要因の一つとして遺伝子多型が重要な役割を持つことが明らかにされてきた．薬物トランスポーターはPGx研究が進んだ代謝酵素に比べて機能・役割について未解明な部分が多い．各Tableに示すように同じ薬物についても研究間で異なる結果が多数報告されているが，この要因はいまだ不明である．近年，健康食品として広く服用される大豆イソフラボンのゲニステイン¹²⁶⁾，ウコンのクルクミン¹²⁷⁾はDNAのメチル化に影響して，それぞれGSTP1やBCRP発現に変化を与えることが報告されている．また，microRNAがBCRP発現を抑制することも報告されている¹²⁸⁾．臨床研究を行う際に薬物トランスポーターに対する基質特異性，臨床試験のサンプルサイズ，患者背景などを細かく精査することと併せて，新たに明らかとなりつつある薬物トランスポーター発現に影響を与える因子を解析することも薬物トランスポーター遺伝子多型のゲノムバイオマーカーとしての信頼性を高めるために重要であると思われる．

参考文献

- 1) Tanabe, M., Ieiri, I., Nagata, N., Inoue, K., Ito, S., Kanamori, Y., Takahashi, M., Kurata, Y., Kigawa, J., Higuchi, S., Terakawa, N. and Otsubo, K.: Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **297**: 1137-1143 (2001).
- 2) 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. and Wilkinson, G. R.: Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**: 189-199 (2001).
- 3) Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J. M., Kim, I.-W., Sauna, Z. E., Calcagno, A. M., Ambudkar, S. V. and Gottesman, M. M.: A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, **315**: 525-528 (2007).
- 4) Wang, D., Johnson, A. D., Papp, A. C., Kroetz, D. L. and Sadée, W.: Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet. Genomics*, **15**: 693-704 (2005).
- 5) Hoffmeyer, S., Burk, O., Von Richter, O., Arnold, H. P., Brockmüller, J., Johne, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M. and Brinkmann, U.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**: 3473-3478 (2000).
- 6) Estrela, R. de C., Ribeiro, F. S., Barroso, P. F., Tuyama, M., Gregório, S. P., Dias-Neto, E., Struchiner, C. J. and Suarez-Kurtz, G.: ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under antiretroviral therapy. *Pharmacogenomics*, **10**: 311-318 (2009).
- 7) He, X.-J., Zhao, L.-M., Qiu, F., Sun, Y.-X. and Li-Ling, J.: Influence of ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of azithromycin among healthy Chinese Han ethnic subjects. *Pharmacol. Rep.*, **61**: 843-850.
- 8) Rodríguez-Nóvoa, S., Martín-Carbonero, L., Barreiro, P., González-Pardo, G., Jiménez-Nácher, I., González-Lahoz, J. and Soriano, V.: Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinaemia. *AIDS*, **21**: 41-46 (2007).
- 9) Ma, Q., Brazeau, D., Zingman, B. S., Reichman, R. C., Fischl, M. A., Gripshover, B. M., Venuto, C. S., Slish, J. C., DiFrancesco, R., Forrest, A. and Morse, G. D.: Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*, **8**: 227-235 (2007).
- 10) Lee, Y. J., Lee, M. G., Lim, L. A., Jang, S. B. and Chung, J. Y.: Effects of SLC01B1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics of atorvastatin and 2-hydroxyatorvastatin in healthy Korean subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **48**: 36-45 (2010).
- 11) Kim, K.-A., Park, P.-W. and Park, J.-Y.: Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **63**: 53-58 (2007).
- 12) Gurney, H., Wong, M., Balleine, R. L., Rivory, L. P., McLachlan, A. J., Hoskins, J. M., Wilcken, N., Clarke, C. L., Mann, G. J., Collins, M., Delforce, S.-E., Lynch, K. and Schran, H.: Imatinib disposition and ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**: 33-40 (2007).
- 13) Takahashi, N., Miura, M., Scott, S. A., Kagaya, H., Kameoka, Y., Tagawa, H., Saitoh, H., Fujishima, N., Yoshioka, T., Hirokawa, M. and Sawada, K.: Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *J. Hum. Genet.*, **55**: 731-737 (2010).
- 14) Yamakawa, Y., Hamada, A., Nakashima, R., Yuki, M., Hirayama, C., Kawaguchi, T. and Saito, H.: Association of genetic polymorphisms in the influx transporter SLC01B3 and the efflux transporter ABCB1 with imatinib pharmacokinetics in patients with chronic myeloid leukemia. *Ther. Drug Monit.*, **33**: 244-250 (2011).
- 15) Singh, O., Chan, J. Y., Lin, K., Heng, C. C. T. and Chowbay, B.: SLC22A1-ABCB1 haplotype profiles predict im-

- atinib pharmacokinetics in Asian patients with chronic myeloid leukemia. *PLoS One*, **7**: e51771 (2012).
- 16) Mathijssen, R. H. J., Marsh, S., Karlsson, M. O., Xie, R., Baker, S. D., Verweij, J., Sparreboom, A. and McLeod, H. L.: Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin. Cancer Res.*, **9**: 3246–3253 (2003).
 - 17) Zhou, Q., Sparreboom, A., Tan, E.-H., Cheung, Y.-B., Lee, A., Poon, D., Lee, E. J. D. and Chowbay, B.: Pharmacogenetic profiling across the irinotecan pathway in Asian patients with cancer. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **59**: 415–424 (2005).
 - 18) Han, J.-Y., Lim, H.-S., Yoo, Y.-K., Shin, E. S., Park, Y. H., Lee, S. Y., Lee, J.-E., Lee, D. H., Kim, H. T. and Lee, J. S.: Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, **110**: 138–147 (2007).
 - 19) Verstuyft, C., Marcellin, F., Morand-Joubert, L., Launay, O., Brendel, K., Mentré, F., Peytavin, G., Gérard, L., Becquemont, L. and Aboulker, J. P.: Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, **19**: 2127–2131 (2005).
 - 20) Curras, V., Hocht, C., Mangano, A., Niselman, V., Mariño Hernández, E., Cáceres Guido, P., Mecikovsky, D., Bellusci, C., Bologna, R., Sen, L., Rubio, M. C. and Bramuglia, G. F.: Pharmacokinetic study of the variability of indinavir drug levels when boosted with ritonavir in HIV-infected children. *Pharmacology*, **83**: 59–66 (2009).
 - 21) Ribaud, H. J., Liu, H., Schwab, M., Schaeffeler, E., Eichelbaum, M., Motsinger-Reif, A. A., Ritchie, M. D., Zanger, U. M., Acosta, E. P., Morse, G. D., Gulick, R. M., Robbins, G. K., Clifford, D. and Haas, D. W.: Effect of CYP2B6, ABCB1, and CYP3A5 polymorphisms on efavirenz pharmacokinetics and treatment response: an AIDS Clinical Trials Group study. *J. Infect. Dis.*, **202**: 717–722 (2010).
 - 22) Elens, L., Vandercam, B., Yombi, J.-C., Lison, D., Wallemacq, P. and Haufroid, V.: Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*, **11**: 1223–1234 (2010).
 - 23) Swart, M., Ren, Y., Smith, P. and Dandara, C.: ABCB1 4036A>G and 1236C>T Polymorphisms Affect Plasma Efavirenz Levels in South African HIV/AIDS Patients. *Front. Genet.*, **3**: 236 (2012).
 - 24) Hamada, A., Sasaki, J.-I., Saeki, S., Iwamoto, N., Inaba, M., Ushijima, S., Urata, M., Kishi, H., Fujii, S., Semba, H., Kashiwabara, K., Tsubata, Y., Kai, Y., Isobe, T., Kohroggi, H. and Saito, H.: Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*, **13**: 615–624 (2012).
 - 25) Kang, H.-A., Cho, H.-Y. and Lee, Y.-B.: The effect of MDR1 G2677T/A polymorphism on pharmacokinetics of gabapentin in healthy Korean subjects. *Arch. Pharm. Res.*, **30**: 96–101 (2007).
 - 26) Meng, H., Guo, G., Ren, J., Zhou, H., Ge, Y. and Guo, Y.: Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **21**: 27–30 (2011).
 - 27) Yin, O. Q. P., Tomlinson, B. and Chow, M. S. S.: Effect of multidrug resistance gene-1 (ABCB1) polymorphisms on the single-dose pharmacokinetics of cloxacillin in healthy adult Chinese men. *Clin. Ther.*, **31**: 999–1006 (2009).
 - 28) Consoli, G., Lastella, M., Ciapparelli, A., Catena Dell’Osso, M., Ciofi, L., Guidotti, E., Danesi, R., Dell’Osso, L., Del Tacca, M. and Di Paolo, A.: ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics*, **10**: 1267–1276 (2009).
 - 29) Taubert, D., Von Beckerath, N., Grimberg, G., Lazar, A., Jung, N., Goeser, T., Kastrati, A., Schömig, A. and Schömig, E.: Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**: 486–501 (2006).
 - 30) Beringer, P. M., Kriengkauykat, J., Zhang, X., Hidayat, L., Liu, S., Louie, S., Synold, T., Burckart, G. J., Rao, P. A., Shapiro, B. and Gill, M.: Lack of effect of P-glycoprotein inhibition on renal clearance of dicloxacillin in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*, **28**: 883–894 (2008).
 - 31) Von Ahnen, N., Richter, M., Grupp, C., Ringe, B., Oellerich, M. and Armstrong, V. W.: No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin. Chem.*, **47**: 1048–1052 (2001).
 - 32) Chowbay, B., Kumaraswamy, S., Cheung, Y. B., Zhou, Q. and Lee, E. J. D.: Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics*, **13**: 89–95 (2003).
 - 33) Wang, Y., Wang, C., Li, J., Wang, X., Zhu, G., Chen, X., Bi, H. and Huang, M.: Effect of genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine concentration during the early stage after renal transplantation in Chinese patients co-treated with diltiazem. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**: 239–247 (2009).
 - 34) Taegtmeier, A. B., Breen, J. B., Smith, J., Burke, M., Leaver, N., Pantelidis, P., Lyster, H., Yacoub, M. H., Barton, P. J. R. and Banner, N. R.: ATP-binding cassette subfamily B member 1 polymorphisms do not determine cy-

- closporin exposure, acute rejection or nephrotoxicity after heart transplantation. *Transplantation*, **89**: 75–82 (2010).
- 35) Herrero, M. J., Almenar, L., Jordán, C., Sánchez, I., Poveda, J. L. and Aliño, S. F.: Clinical interest of pharmacogenetic polymorphisms in the immunosuppressive treatment after heart transplantation. *Transplant. Proc.*, **42**: 3181–3182 (2010).
 - 36) Bouamar, R., Hesselink, D. A., Van Schaik, R. H. N., Weimar, W., Macphee, I. A. M., De Fijter, J. W. and Van Gelder, T.: Polymorphisms in CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 are not associated with cyclosporine pharmacokinetics nor with cyclosporine clinical end points after renal transplantation. *Ther. Drug Monit.*, **33**: 178–184 (2011).
 - 37) Qiu, F., He, X.-J., Sun, Y.-X., Li-Ling, J. and Zhao, L.-M.: Influence of ABCB1, CYP3A4*18B and CYP3A5*3 polymorphisms on cyclosporine A pharmacokinetics in bone marrow transplant recipients. *Pharmacol. Rep.*, **63**: 815–825 (2011).
 - 38) Santoro, A., Felipe, C. R., Tedesco-Silva, H., Medina-Pestana, J. O., Struchiner, C. J., Ojopi, E. B. and Suarez-Kurtz, G.: Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in Brazilian renal transplant patients. *Pharmacogenomics*, **12**: 1293–1303 (2011).
 - 39) Meng, X., Guo, C., Feng, G., Zhao, Y., Zhou, B.-T., Han, J., Chen, X., Shi, Y., Shi, H., Yin, J., Peng, X., Pei, Q., Zhang, W., Wang, G., He, M., Liu, M., Yang, J. and Zhou, H.: Association of CYP3A polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine A in early post-renal transplant recipients in China. *Acta Pharmacol. Sin.*, **33**: 1563–1570 (2012).
 - 40) Sakaeda, T., Nakamura, T., Horinouchi, M., Kakumoto, M., Ohmoto, N., Sakai, T., Morita, Y., Tamura, T., Aoyama, N., Hirai, M., Kasuga, M. and Okumura, K.: MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm. Res.*, **18**: 1400–1404 (2001).
 - 41) Kurata, Y., Ieiri, I., Kimura, M., Morita, T., Irie, S., Urae, A., Ohdo, S., Ohtani, H., Sawada, Y., Higuchi, S. and Otsubo, K.: Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**: 209–219 (2002).
 - 42) Johne, A., Köpke, K., Gerloff, T., Mai, I., Rietbrock, S., Meisel, C., Hoffmeyer, S., Kerb, R., Fromm, M. F., Brinkmann, U., Eichelbaum, M., Brockmöller, J., Cascorbi, I. and Roots, I.: Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**: 584–594 (2002).
 - 43) Aarnoudse, A.-J. L. H. J., Dieleman, J. P., Visser, L. E., Arp, P. P., Van der Heiden, I. P., Van Schaik, R. H. N., Molokhia, M., Hofman, A., Uitterlinden, A. G. and Stricker, B. H. C.: Common ATP-binding cassette B1 variants are associated with increased digoxin serum concentration. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 299–305 (2008).
 - 44) Xu, P., Jiang, Z.-P., Zhang, B.-K., Tu, J.-Y. and Li, H.-D.: Impact of MDR1 haplotypes derived from C1236T, G2677T/A and C3435T on the pharmacokinetics of single-dose oral digoxin in healthy Chinese volunteers. *Pharmacology*, **82**: 221–227 (2008).
 - 45) Aquilante, C. L., Wempe, M. F., Sidhom, M. S., Kosmiski, L. A. and Predhomme, J. A.: Effect of ABCB1 polymorphisms and atorvastatin on sitagliptin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, (2013). doi:10.1007/s00228-013-1475-y
 - 46) Wang, Z., Xiang, Q., Cui, Y., Zhao, X. and Zhou, Y.: The Influence of UGT 2B7, UGT1A8, MDR1, ALDH, ADH, CYP3A4 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of silodosin in healthy Chinese volunteers. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, (2013). doi:10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-106
 - 47) Mizuno, T., Fukudo, M., Terada, T., Kamba, T., Nakamura, E., Ogawa, O., Inui, K.-I. and Katsura, T.: Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on sunitinib pharmacokinetics. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **27**: 631–639 (2012).
 - 48) Cho, H.-Y., Park, S.-A. and Lee, Y.-B.: Improvement and validation of an HPLC method for examining the effects of the MDR1 gene polymorphism on sparfloxacin pharmacokinetics. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, **834**: 84–92 (2006).
 - 49) Bandur, S., Petrasek, J., Hribova, P., Novotna, E., Brabcova, I. and Viklicky, O.: Haplotypic structure of ABCB1/MDR1 gene modifies the risk of the acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Transplantation*, **86**: 1206–1213 (2008).
 - 50) Hosohata, K., Masuda, S., Yonezawa, A., Katsura, T., Oike, F., Ogura, Y., Takada, Y., Egawa, H., Uemoto, S. and Inui, K.-I.: MDR1 haplotypes conferring an increased expression of intestinal CYP3A4 rather than MDR1 in female living-donor liver transplant patients. *Pharm. Res.*, **26**: 1590–1595 (2009).
 - 51) Bonhomme-Faivre, L., Picard, V., Saliba, F., Abbara, C., Fodil, M., Chaunoy, M. and Farinotti, R.: Effect of the ABCB1 3435C>T polymorphism on tacrolimus concentrations and dosage requirements in liver transplant recipients. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **66**: 1645–1651 (2009).
 - 52) Capron, A., Mourad, M., De Meyer, M., De Pauw, L., Edourd, D. C., Latinne, D., Elens, L., Haufroid, V. and Wallemacq, P.: CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation. *Pharmacogenomics*, **11**: 703–714 (2010).
 - 53) Rong, G., Jing, L., Deng-Qing, L., Hong-Shan, Z., Shai-

- Hong, Z. and Xin-Min, N.: Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, **42**: 3455–3458 (2010).
- 54) Wu, P., Ni, X., Wang, M., Xu, X., Luo, G. and Jiang, Y.: Polymorphisms in CYP3A5*3 and MDR1, and haplotype modulate response to plasma levels of tacrolimus in Chinese renal transplant patients. *Ann. Transplant.*, **16**: 54–60 (2011).
- 55) Shi, X.-J., Geng, F., Jiao, Z., Cui, X.-Y., Qiu, X.-Y. and Zhong, M.-K.: Association of ABCB1, CYP3A4*18B and CYP3A5*3 genotypes with the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Chinese subjects: a population pharmacokinetic analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **36**: 614–624 (2011).
- 56) Cho, J.-H., Yoon, Y.-D., Park, J.-Y., Song, E.-J., Choi, J.-Y., Yoon, S.-H., Park, S.-H., Kim, Y.-L. and Kim, C.-D.: Impact of cytochrome P450 3A and ATP-binding cassette subfamily B member 1 polymorphisms on tacrolimus dose-adjusted trough concentrations among Korean renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, **44**: 109–114 (2012).
- 57) Kim, I.-W., Moon, Y. J., Ji, E., Kim, K. I., Han, N., Kim, S. J., Shin, W. G., Ha, J., Yoon, J.-H., Lee, H. S. and Oh, J. M.: Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**: 657–669 (2012).
- 58) Siegmund, W., Ludwig, K., Giessmann, T., Dazert, P., Schroeder, E., Sperker, B., Warzok, R., Kroemer, H. K. and Cascorbi, I.: The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**: 572–583 (2002).
- 59) He, X., Mo, L., Li, Z.-Y., Tan, Z.-R., Chen, Y. and Ouyang, D.-S.: Effects of curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in human with ABCB1 polymorphism. *Xenobiotica*, **42**: 1248–1254 (2012).
- 60) Guo, X., Chen, X.-P., Cheng, Z.-N., Luo, X., Guo, R., Chen, L., Chen, J., Chen, B., Peng, J. and Li, Y.-J.: No effect of MDR1 C3435T polymorphism on oral pharmacokinetics of telmisartan in 19 healthy Chinese male subjects. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **47**: 38–43 (2009).
- 61) Lal, S., Wong, Z. W., Sandanaraj, E., Xiang, X., Ang, P. C. S., Lee, E. J. D. and Chowbay, B.: Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Science*, **99**: 816–823 (2008).
- 62) Goh, B.-C., Lee, S.-C., Wang, L.-Z., Fan, L., Guo, J.-Y., Lamba, J., Schuetz, E., Lim, R., Lim, H.-L., Ong, A.-B. and Lee, H.-S.: Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J. Clin. Oncol.*, **20**: 3683–3690 (2002).
- 63) Fajac, A., Gligorov, J., Rezai, K., Lévy, P., Lévy, E., Selle, F., Beerblock, K., Avenin, D., Saintigny, P., Hugonin, S., Bernaudin, J.-F. and Lokiec, F.: Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on docetaxel pharmacokinetics according to menopausal status in breast cancer patients. *Br. J. Cancer*, **103**: 560–566 (2010).
- 64) Chew, S.-C., Singh, O., Chen, X., Ramasamy, R. D., Kulkarni, T., Lee, E. J. D., Tan, E.-H., Lim, W.-T. and Chowbay, B.: The effects of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, ABCG2, ABCG2 and SLC01B3 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel in nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **67**: 1471–1478 (2011).
- 65) Gozalo, C., Gérard, L., Loiseau, P., Morand-Joubert, L., Peytavin, G., Molina, J.-M., Dellamonica, P., Becquemont, L., Aboulker, J.-P., Launay, O. and Verstuyft, C.: Pharmacogenetics of toxicity, plasma trough concentration and treatment outcome with nevirapine-containing regimen in anti-retroviral-naïve HIV-infected adults: an exploratory study of the TRIANON ANRS 081 trial. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **109**: 513–520 (2011).
- 66) Uttayamakul, S., Likansakul, S., Manosuthi, W., Wichukchinda, N., Shioda, T. and Khusmith, S.: Influence of ABCB1 C3435T polymorphisms on plasma nevirapine and efavirenz levels and their effects on virologic and immunological outcomes in HIV/TB co-infected Thai adults under anti-retroviral therapy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, **43**: 78–88 (2012).
- 67) Brown, K. C., Hosseinipour, M. C., Hoskins, J. M., Thirumaran, R. K., Tien, H.-C., Weigel, R., Tazie, J., Shumba, I., Lamba, J. K., Schuetz, E. G., McLeod, H. L., Kashuba, A. D. M. and Corbett, A. H.: Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians. *Pharmacogenomics*, **13**: 113–121 (2012).
- 68) Calcagno, A., D'Avolio, A., Simiele, M., Cusato, J., Rostagno, R., Libanore, V., Baietto, L., Siccardi, M., Bonora, S. and Di Perri, G.: Influence of CYP2B6 and ABCB1 SNPs on nevirapine plasma concentrations in Burundese HIV-positive patients using dried sample spot devices. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **74**: 134–140 (2012).
- 69) Jensen, B. P., Roberts, R. L., Vyas, R., Bonke, G., Jardine, D. L. and Begg, E. J.: Influence of ABCB1 (P-glycoprotein) haplotypes on nortriptyline pharmacokinetics and nortriptyline-induced postural hypotension in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **73**: 619–628 (2012).
- 70) Fransson, M. N., Gréen, H., Litton, J.-E. and Friberg, L. E.: Influence of Cremophor EL and genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of paclitaxel and its metabolites using a mechanism-based model. *Drug Metab. Dispos.*, **39**: 247–255 (2011).

- 71) Bergmann, T. K., Brasch-Andersen, C., Gréen, H., Mirza, M., Pedersen, R. S., Nielsen, F., Skougaard, K., Wihl, J., Keldsen, N., Damkier, P., Friberg, L. E., Peterson, C., Vach, W., Karlsson, M. O. and Brosen, K.: Impact of CYP2C8*3 on paclitaxel clearance: a population pharmacokinetic and pharmacogenomic study in 93 patients with ovarian cancer. *Pharmacogenomics J.*, **11**: 113–120 (2011).
- 72) Zhang, Y., Jiang, X.-H., Hu, Y.-Q., Li, Z.-R., Su, L., Wang, Z.-G. and Ma, G.: MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 600 mg valacyclovir in healthy Chinese Han ethnic males. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**: 247–254 (2008).
- 73) Turgut, G., Kurt, E., Sengul, C., Alatas, G., Kursunluoglu, R., Oral, T., Turgut, S. and Herken, H.: Association of MDR1 C3435T polymorphism with bipolar disorder in patients treated with valproic acid. *Mol. Biol. Rep.*, **36**: 495–499 (2009).
- 74) Drescher, S., Schaeffeler, E., Hitzl, M., Hofmann, U., Schwab, M., Brinkmann, U., Eichelbaum, M. and Fromm, M. F.: MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **53**: 526–534 (2002).
- 75) Yi, S.-Y., Hong, K.-S., Lim, H.-S., Chung, J.-Y., Oh, D.-S., Kim, J.-R., Jung, H.-R., Cho, J.-Y., Yu, K.-S., Jang, I.-J. and Shin, S.-G.: A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**: 418–427 (2004).
- 76) Akamine, Y., Miura, M., Sunagawa, S., Kagaya, H., Yasui-Furukori, N. and Uno, T.: Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Xenobiotica*, **40**: 782–789 (2010).
- 77) Kerb, R., Aynacioglu, A. S., Brockmüller, J., Schlagenhauer, R., Bauer, S., Szekeres, T., Hamwi, A., Fritzer-Szekeres, M., Baumgartner, C., Ongen, H. Z., Guzelbey, P., Roots, I. and Brinkmann, U.: The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J.*, **1**: 204–210 (2001).
- 78) Basic, S., Hajnsek, S., Bozina, N., Filipic, I., Sporis, D., Mislov, D. and Posavec, A.: The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. *Seizure*, **17**: 524–530 (2008).
- 79) Dilger, K., Cascorbi, I., Grunhage, F., Hohenester, S., Sauerbruch, T. and Beuers, U.: Multidrug resistance 1 genotype and disposition of budesonide in early primary biliary cirrhosis. *Liver Int.*, **26**: 285–290 (2006).
- 80) Keskitalo, J. E., Kurkinen, K. J., Neuvonen, M., Backman, J. T., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: No significant effect of ABCB1 haplotypes on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin, lovastatin, and rosuvastatin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**: 207–213 (2009).
- 81) Zhou, Q., Ruan, Z., Yuan, H. and Zeng, S.: CYP2C9*3 (1075A>C), MDR1 G2677T/A and MDR1 C3435T are determinants of inter-subject variability in fluvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung*, **62**: 519–524 (2012).
- 82) Pan, W., Ryu, J. Y., Shon, J. H., Song, I. S., Liu, K. H., Sunwoo, Y. E., Kang, W. and Shin, J. G.: Dietary salt does not influence the disposition of verapamil enantiomers in relation to efflux transporter ABCB1 genetic polymorphism in healthy Korean subjects. *Xenobiotica*, **38**: 422–434 (2008).
- 83) Zhao, L.-M., He, X.-J., Qiu, F., Sun, Y.-X. and Li-Ling, J.: Influence of ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of verapamil among healthy Chinese Han ethnic subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**: 395–401 (2009).
- 84) Weiss, J., Ten Hoevel, M. M., Burhenne, J., Walter-Sack, I., Hoffmann, M. M., Rengelshausen, J., Haefeli, W. E. and Mikus, G.: CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J. Clin. Pharmacol.*, **49**: 196–204 (2009).
- 85) Chan, S. W., Hu, M., Ko, S. S. W., Tam, C. W. Y., Fok, B. S. P., Yin, O. Q. P., Chow, M. S. S. and Tomlinson, B.: CYP2C19 genotype has a major influence on labetalol pharmacokinetics in healthy male Chinese subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, (2012). doi:10.1007/s00228-012-1428-x
- 86) Miura, M., Satoh, S., Tada, H., Saito, M., Kagaya, H., Inoue, K., Sagae, Y., Kanno, S., Ishikawa, M., Habuchi, T. and Suzuki, T.: Influence of ABCB1 C3435T polymorphism on the pharmacokinetics of lansoprazole and gastroesophageal symptoms in Japanese renal transplant recipients classified as CYP2C19 extensive metabolizers and treated with tacrolimus. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**: 605–613 (2006).
- 87) Kodaira, C., Sugimoto, M., Nishino, M., Yamade, M., Shirai, N., Uchida, S., Ikuma, M., Yamada, S., Watanabe, H., Hishida, A. and Furuta, T.: Effect of MDR1 C3435T polymorphism on lansoprazole in healthy Japanese subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **65**: 593–600 (2009).
- 88) Miura, M., Motoyama, S., Hinai, Y., Niioka, T., Endo, M., Hayakari, M. and Ogawa, J.: Influence of CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms on plasma concentrations of lansoprazole enantiomers after enteral administration. *Xenobiotica*, **40**: 630–636 (2010).
- 89) Gunes, A., Spina, E., Dahl, M.-L. and Scordo, M. G.: ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Ther. Drug Monit.*, **30**: 628–633 (2008).
- 90) Xiang, Q., Zhao, X., Zhou, Y., Duan, J. L. and Cui, Y. M.: Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymor-

- phisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J. Clin. Pharmacol.*, **50**: 659–666 (2010).
- 91) Jovanović, N., Božina, N., Lovrić, M., Medved, V., Jakovljević, M. and Peleš, A. M.: The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **66**: 1109–1117 (2010).
 - 92) Yoo, H.-D., Lee, S.-N., Kang, H.-A., Cho, H.-Y., Lee, I.-K. and Lee, Y.-B.: Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone in healthy subjects with CYP2D6*10/*10. *Br. J. Pharmacol.*, **164**: 433–443 (2011).
 - 93) Xiang, Q., Cui, Y. M., Zhao, X., Yan, L. and Zhou, Y.: The Influence of MDR1 G2677T/a genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of repaglinide in healthy Chinese volunteers. *Pharmacology*, **89**: 105–110 (2012).
 - 94) Cho, H.-Y., Yoon, H., Park, G.-K. and Lee, Y.-B.: Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of rebamipide 100-mg tablets: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin. Ther.*, **31**: 2712–2721 (2009).
 - 95) Cho, H. Y., Yoo, H. D. and Lee, Y. B.: Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of levosulpiride in healthy subjects. *Neuroscience*, **169**: 378–387 (2010).
 - 96) Yasar, U., Babaoglu, M. O. and Bozkurt, A.: Disposition of a CYP2C9 phenotyping agent, losartan, is not influenced by the common 3435C>T variation of the drug transporter gene ABCB1 (MDR1). *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **103**: 176–179 (2008).
 - 97) Nakagawa, H., Tamura, A., Wakabayashi, K., Hoshijima, K., Komada, M., Yoshida, T., Kometani, S., Matsubara, T., Mikuriya, K. and Ishikawa, T.: Ubiquitin-mediated proteasomal degradation of non-synonymous SNP variants of human ABC transporter ABCG2. *Biochem. J.*, **411**: 623–631 (2008).
 - 98) Zamboni, W. C., Ramanathan, R. K., McLeod, H. L., Mani, S., Potter, D. M., Strychor, S., Maruca, L. J., King, C. R., Jung, L. L., Parise, R. A., Egorin, M. J., Davis, T. A. and Marsh, S.: Disposition of 9-nitrocamptothecin and its 9-aminocamptothecin metabolite in relation to ABC transporter genotypes. *Invest. New Drugs*, **24**: 393–401 (2006).
 - 99) Kim, K.-A., Joo, H.-J. and Park, J.-Y.: Effect of ABCG2 genotypes on the pharmacokinetics of A771726, an active metabolite of prodrug leflunomide, and association of A771726 exposure with serum uric acid level. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **67**: 129–134 (2011).
 - 100) Keskitalo, J. E., Zolk, O., Fromm, M. F., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**: 197–203 (2009).
 - 101) De Jong, F. A., Marsh, S., Mathijssen, R. H. J., King, C., Verweij, J., Sparreboom, A. and McLeod, H. L.: ABCG2 pharmacogenetics: ethnic differences in allele frequency and assessment of influence on irinotecan disposition. *Clin. Cancer Res.*, **10**: 5889–5894 (2004).
 - 102) Gardner, E. R., Burger, H., Van Schaik, R. H., Van Oosterom, A. T., De Bruijn, E. A., Guetens, G., Prenen, H., De Jong, F. A., Baker, S. D., Bates, S. E., Figg, W. D., Verweij, J., Sparreboom, A. and Nooter, K.: Association of enzyme and transporter genotypes with the pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**: 192–201 (2006).
 - 103) Petain, A., Kattygnarath, D., Azaard, J., Chatelut, E., Delbaldo, C., Geoerger, B., Barrois, M., Séronie-Vivien, S., LeCesne, A. and Vassal, G.: Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin. Cancer Res.*, **14**: 7102–7109 (2008).
 - 104) Nambu, T., Hamada, A., Nakashima, R., Yuki, M., Kawaguchi, T., Mitsuya, H. and Saito, H.: Association of SLCO1B3 polymorphism with intracellular accumulation of imatinib in leukocytes in patients with chronic myeloid leukemia. *Biol. Pharm. Bull.*, **34**: 114–119 (2011).
 - 105) Seong, S. J., *et al.*: Influence of enzyme and transporter polymorphisms on trough imatinib concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia patients. *Ann. Oncol.*, **24**: 756–760 (2013).
 - 106) Rudin, C. M., Liu, W., Desai, A., Karrison, T., Jiang, X., Janisch, L., Das, S., Ramirez, J., Poonkuzhali, B., Schuetz, E., Fackenthal, D. L., Chen, P., Armstrong, D. K., Brahmer, J. R., Fleming, G. F., Vokes, E. E., Carducci, M. A. and Ratain, M. J.: Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J. Clin. Oncol.*, **26**: 1119–1127 (2008).
 - 107) White-Koning, M., Civade, E., Geoerger, B., Thomas, F., Le Deley, M.-C., Hennebelle, I., Delord, J.-P., Chatelut, E. and Vassal, G.: Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin. Cancer Res.*, **17**: 4862–4871 (2011).
 - 108) Kim, C. O., Cho, S. K., Oh, E. S., Park, M. S. and Chung, J.-Y.: Influence of ABCC2, SLCO1B1, and ABCG2 polymorphisms on the pharmacokinetics of olmesartan. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **60**: 49–54 (2012).
 - 109) Sparreboom, A., Gelderblom, H., Marsh, S., Ahluwalia, R., Obach, R., Principe, P., Twelves, C., Verweij, J. and McLeod, H. L.: Diflomotecan pharmacokinetics in relation to ABCG2 421C>A genotype. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**: 38–44 (2004).
 - 110) Keskitalo, J. E., Pasanen, M. K., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Pharmacogenomics*, **10**: 1617–1624 (2009).

- 111) Urquhart, B. L., Ware, J. A., Tirona, R. G., Ho, R. H., Leake, B. F., Schwarz, U. I., Zaher, H., Palandra, J., Gregor, J. C., Dresser, G. K. and Kim, R. B.: Breast cancer resistance protein (ABCG2) and drug disposition: intestinal expression, polymorphisms and sulfasalazine as an in vivo probe. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 439–448 (2008).
- 112) Yamasaki, Y., Ieiri, I., Kusuhara, H., Sasaki, T., Kimura, M., Tabuchi, H., Ando, Y., Irie, S., Ware, J., Nakai, Y., Higuchi, S. and Sugiyama, Y.: Pharmacogenetic characterization of sulfasalazine disposition based on NAT2 and ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**: 95–103 (2008).
- 113) Steeghs, N., Mathijssen, R. H. J., Wessels, J. A. M., De Graan, A.-J., Van der Straaten, T., Mariani, M., Laffranchi, B., Comis, S., De Jonge, M. J. A., Gelderblom, H. and Guchelaar, H.-J.: Influence of pharmacogenetic variability on the pharmacokinetics and toxicity of the aurora kinase inhibitor danusertib. *Invest. New Drugs*, **29**: 953–962 (2011).
- 114) Steeghs, N., Gelderblom, H., Wessels, J., Eskens, F. A. L. M., De Bont, N., Nortier, J. W. R. and Guchelaar, H.-J.: Pharmacogenetics of telatinib, a VEGFR-2 and VEGFR-3 tyrosine kinase inhibitor, used in patients with solid tumors. *Invest. New Drugs*, **29**: 137–143 (2011).
- 115) Miura, M., Satoh, S., Inoue, K., Saito, M., Habuchi, T. and Suzuki, T.: Telmisartan pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Clin. Chim. Acta*, **399**: 83–87 (2009).
- 116) Adkison, K. K., Vaidya, S. S., Lee, D. Y., Koo, S. H., Li, L., Mehta, A. A., Gross, A. S., Polli, J. W., Lou, Y. and Lee, E. J. D.: The ABCG2 C421A polymorphism does not affect oral nitrofurantoin pharmacokinetics in healthy Chinese male subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**: 233–239 (2008).
- 117) Marsh, S., Somlo, G., Li, X., Frankel, P., King, C. R., Shannon, W. D., McLeod, H. L. and Synold, T. W.: Pharmacogenetic analysis of paclitaxel transport and metabolism genes in breast cancer. *Pharmacogenomics J.*, **7**: 362–365 (2007).
- 118) Ieiri, I., Suwannakul, S., Maeda, K., Uchimarui, H., Hashimoto, K., Kimura, M., Fujino, H., Hirano, M., Kusuhara, H., Irie, S., Higuchi, S. and Sugiyama, Y.: SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**: 541–547 (2007).
- 119) Oh, E. S., Kim, C. O., Cho, S. K., Park, M. S. and Chung, J.-Y.: Impact of ABCC2, ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on the pharmacokinetics of pitavastatin in humans. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, (2013). doi:10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-068
- 120) Ho, R. H., Choi, L., Lee, W., Mayo, G., Schwarz, U. I., Tirona, R. G., Bailey, D. G., Michael Stein, C. and Kim, R. B.: Effect of drug transporter genotypes on pravastatin disposition in European- and African-American participants. *Pharmacogenet. Genomics*, **17**: 647–656 (2007).
- 121) Ni, W., Ji, J., Dai, Z., Papp, A., Johnson, A. J., Ahn, S., Farley, K. L., Lin, T. S., Dalton, J. T., Li, X., Jarjoura, D., Byrd, J. C., Sadee, W., Grever, M. R. and Phelps, M. A.: Flavopiridol pharmacogenetics: clinical and functional evidence for the role of SLCO1B1/OATP1B1 in flavopiridol disposition. *PLoS One*, **5**: e13792 (2010).
- 122) Geng, F., Jiao, Z., Dao, Y.-J., Qiu, X.-Y., Ding, J.-J., Shi, X.-J., Li, Z.-D. and Zhong, M.-K.: The association of the UGT1A8, SLCO1B3 and ABCC2/ABCG2 genetic polymorphisms with the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide metabolite in Chinese individuals. *Clin. Chim. Acta*, **413**: 683–690 (2012).
- 123) Kim, H.-S., Sunwoo, Y. E., Ryu, J. Y., Kang, H.-J., Jung, H.-E., Song, I.-S., Kim, E.-Y., Shim, J.-C., Shon, J.-H. and Shin, J.-G.: The effect of ABCG2 V12M, Q141K and Q126X, known functional variants in vitro, on the disposition of lamivudine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **64**: 645–654 (2007).
- 124) Zhang, W., Yu, B.-N., He, Y.-J., Fan, L., Li, Q., Liu, Z.-Q., Wang, A., Liu, Y.-L., Tan, Z.-R., Fen-Jiang, Huang, Y.-F. and Zhou, H.-H.: Role of BCRP 421C > A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin. Chim. Acta*, **373**: 99–103 (2006).
- 125) 日本人類遺伝学会, 日本臨床検査医学会, 日本臨床薬理学会, 日本 TDM 学会, 日本臨床検査標準協議会: ゲノム薬理学を適用する臨床研究と検査に関するガイドライン (2010).
- 126) Vardi, A., Bosviel, R., Rabiau, N., Adjakly, M., Satih, S., Dechelotte, P., Boiteux, J.-P., Fontana, L., Bignon, Y.-J., Guy, L. and Bernard-Gallon, D. J.: Soy phytoestrogens modify DNA methylation of GSTP1, RASSF1A, EPH2 and BRCA1 promoter in prostate cancer cells. *In Vivo*, **24**: 393–400 (2000).
- 127) Bao, B., Ali, S., Banerjee, S., Wang, Z., Logna, F., Azmi, A. S., Kong, D., Ahmad, A., Li, Y., Padhye, S. and Sarkar, F. H.: Curcumin Analogue CDF Inhibits Pancreatic Tumor Growth by Switching on Suppressor microRNAs and Attenuating EZH2 Expression. *Cancer Res.*, **72**: 335–345 (2011).
- 128) Pan, Y. Z., Morris, M. E. and Yu, A. M.: MicroRNA-328 negatively regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human cancer cells. *Mol. Pharmacol.*, **75**: 1374–1379 (2009).