

OATP1B1 の遺伝子多型が基質薬物の体内動態・薬効・副作用に与える影響

東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室
前田和哉



はじめに

近年、トランスポーターが、代謝酵素と並び薬物動態を支配する因子としての重要性が認知されるにつれて、各種トランスポーターの遺伝子多型による機能変化、臨床薬物動態への影響についても急速に検討が進められており、現在では、多くの基質薬物についてその関連が明確にされつつある。

本総説では、トランスポーターの中でも、特に薬理遺伝学的な解析事例が多い OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1 に焦点をあて、遺伝子多型が基質薬物の体内動態、さらには薬効や副作用に与える影響について、これまでの報告をまとめて議論したい。

1. OATP1B1 の特徴

OATP1B1 (別名: OATP-C, SLC21A6, LST-1, OATP2) は、12回膜貫通領域を持つとされている SLC (solute carrier) type のトランスポーターである。肝臓の血管側のみ選択的に発現が認められており、広く有機アニオン類の肝取り込みに寄与していると考えられている。基質選択性は極めて広範であり、薬物についても、表 1 に示すように薬効群を超えて多様な化合物が *in vitro* 実験の結果、基質となることが明らかにされている。有機アニオン類の肝取り込みに関わるトランスポーターとしては、他にも OATP1B3, OATP2B1 などが知られているが、筆者らは、ヒト肝細胞とトランスポーター発現細胞を用いて、薬物の肝取り込みにおける各 OATP の寄与率の解析法を考案し、各薬物について解析を進めてきた¹⁾。その結果、同じように効率よく肝取り込みされる薬物であっても、ピタバスタチン、ロスバスタチンのように OATP1B1 が主に寄与するもの^{1,2)}、バルサルタン、オルメサルタンのように OATP1B1, OATP1B3 が同等な寄与を示すもの^{3,4)}、テルミサルタンのように、OATP1B3 が主に寄与するもの⁵⁾ など、薬物によってそのメカニズムには違いが存在することが明らかとなってきた。このことは、ある 1 つのトランスポーターの遺伝子多型による機能変動が、肝取り込み全体、ひいては全身の薬物動態に与える影響は、そのトランスポーターの寄与率の大小により異なることを意味している。すなわち、遺伝子多型による薬物動態への影響を事

表 1 OATP1B1 の基質となる主な薬物

HMG-CoA 還元酵素阻害薬	エンドセリン拮抗薬
プラバスタチン	アトラセンタン
セリバスタチン	ボセンタン
アトルバスタチン	
シンバスタチン (acid 体)	アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬
フルバスタチン	エナラプリル
ロスバスタチン	テモカプリル
ピタバスタチン	(テモカプリラート)
糖尿病治療薬	その他
レバグリニド	メトトレキサート
ナテグリニド	フェキソフェナジン
グリベンクラミド	SN-38 (イリノテカンの活性代謝物)
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	ベンジルペニシリン
バルサルタン	カスポファンギン
オルメサルタン	リファンピシン
	ギマテカン

前に予測するためには、単に *in vitro* 実験で基質となるという情報だけでは不十分であり、その寄与率の大小にまで踏み込んだ議論が必要である。

2. OATP1B1 の遺伝子多型と変異による *in vitro* 実験における機能変化

これまで、OATP1B1 の遺伝子変異は、現時点で40箇所以上見つけられており、図 1 には、その中でアミノ酸の変化を伴う遺伝子変異の箇所を示した⁶⁾。特にこれまで臨床研究が進められてきたのが、比較的頻度が高い多型である A388G (N130D) と T521C (V174A) の 2 箇所である。これらは、頻度が高いのみならず、民族間の多型頻度に差が見られる。例えば、A388G は、アジア人、アフリカ系アメリカ人においては、アレル頻度がそれぞれ 64, 74% であるのに対して、白人では 40% しか見られない。一方、T521C については、アジア人と白人では、それぞれ 16%, 14% であるのに対して、アフリカ系アメリカ人では、わずか 1% であることが知られている⁷⁾。遺伝子多型のアレル頻度の大きな民族間差は、民族全体として見た時の平均的な薬物動態の差を生む可能性もあり注目を集めている。また、日本人においては、T521C 変異は、高頻度に A388G 変異とリンクしていることが明らかとなっており、両変異を持つアレルは OATP1B1*15 と呼ばれている⁸⁾。一方、A388G 変異のみを持つ場合は OATP1B1*1b, T521C 変異のみの場合は OATP1B1*5 と呼ばれており、野生型の*1a と比較される。

これらについては、既に変異体トランスポーター発現系を用いた *in vitro* による機能変動に関する解析が行われている。A388G については、Iwai らの HEK293 細胞を用い

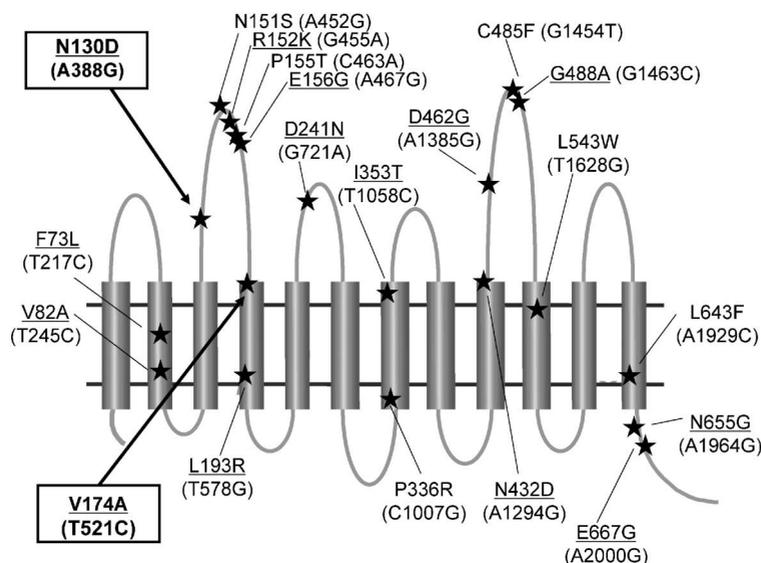


図1 OATP1B1のアミノ酸変異を伴う遺伝子多型(文献6より引用)

これまでに報告のあった遺伝子多型の中で、特にアミノ酸の変異を伴う箇所だけを、OATP1B1の膜貫通モデル上にプロットした。アミノ酸名称に下線が付してある箇所は、*in vitro* 実験もしくは臨床試験により何らかの機能変化が報告されていることを意味する。

た変異体の安定発現系による輸送解析が行われており、代表的な基質である estradiol-17 β -glucuronide, estrone-3-sulfate の単位発現量あたりの輸送活性は変化しないことが示されている⁹⁾。一方、T521Cについては複数の報告があり、この変異だけを持っている場合、単位発現量あたりの固有の輸送活性も発現局も変化せず、*15アレルのように両方の変異を持ったときのみ単位発現量あたりの輸送活性が著しく低下するという報告^{9,10)}と、T521C変異のみでも、細胞膜から一部のOATP1B1蛋白質が内在化することにより、取り込みクリアランスが減少するという報告^{11,12)}があり、実際の生体内での機能低下の原因は未だ明確ではないが、少なくとも*15アレルにおいてOATP1B1の輸送機能低下が見られることは、後述の臨床薬物動態の変動の方向性と合致するものである。

3. OATP1B1の遺伝子多型が臨床薬物動態に与える影響

OATP1B1の遺伝子多型がヒト臨床における薬物動態に変動をもたらすことを世界に先駆けて初めて実証したのは、Nishizato らによるプラバスタチンの薬物動態との関連である⁸⁾。OATP1B1*1bと*15アレル保有群の比較の結果、*15アレルを有する被験者において、経口投与後のプラバスタチンの血中濃度は有意に高いことが示された。これを皮切りにして、世界中であらゆるOATP1B1基質を用いて、T521C変異に特に着目した臨床研究が行われるようになった。表2には、現在までにOATP1B1の遺伝子多型によって臨床薬物動態が変動した報告のある薬物をまと

表2 OATP1B1の遺伝子多型により薬物動態に変動が報告されている例

	T521C	A388G	その他
プラバスタチン	↑	↓	G-11187A ↑
ピタバスタチン	↑	↓ ↑ *	
ロスバスタチン	↑		
シンバスタチン(acid 体)	↑		
アトルバスタチン	↑		
レバグリニド	↑	↓	
ナテグリニド	↑		
フェキソフェナジン	↑		
バルサルタン		↓	
テモカプリル		↓	
アトラセンタン	↑		
SN-38	↑		G-11187A ↑
エゼチミブ	↑		
タリノロール		↓	
トラセミド	↑		
ロピナビル	↑		
メトトレキサート	↑		(関連の Tag SNPs から探索)
オルメサルタン	↑		

↑ : 血漿中 AUC の上昇が見られている(傾向も含む)報告がある
 ↓ : 血漿中 AUC の減少が見られている(傾向も含む)報告がある
 * 両方の相反する報告がされている。

めた。多くの臨床事例を総合的に判断すると、OATP1B1のT521C変異は、いずれの基質薬物においても腎外クリアランスが減少する方向の報告しか見受けられず、*in vitro* 実験の結果とも合致するものである。特に注目すべきは、体内から代謝によって消失することが知られている薬物も見受けられることである。例えば、アトルバスタチンのCYP3A4¹³⁾、レパグリニドのCYP2C8, 3A4¹⁴⁾、トラセミドのCYP2C9¹⁵⁾などを挙げることができる。これらは、代謝酵素と同時に肝取り込みトランスポーターの基質ともなる。このような場合であっても、肝取り込み過程は、肝臓における薬物のクリアランスの第一ステップであることから、取り込み律速であるか否かの如何に関わらず、肝取り込み能力の変動は、肝固有クリアランスに直接影響を与える^{16,17)}。従って、元來代謝型薬物として認知されている薬物の中にも、これらのように肝取り込みトランスポーターの基質となり、その機能変動が薬物動態の変動につながる例があることも振返って留意する必要がある。

一方、A388G変異による薬物動態の変動については、臨床報告はT521Cと比較すると数少ないが、当初、Mwinyiらの報告では、プラバスタチンの血漿中AUCが、*1a/*1bもしくは*1b/*1bアレルを有するヒトにおいては、*1a/*1aアレルを有するヒトと比較して小さい値を示すことから、A388GがOATP1B1の機能亢進に導いている可能性が示唆された¹⁸⁾。その後、我々の臨床研究においても、プラバスタチン、バルサルタン、テモカプリルの血漿中AUCがいずれも、*1bアレルを有する群では*1a群と比較して低値を示す傾向が観察されており、最初の報告の結果を支持している¹⁹⁾。また、レパグリニドにおいても同様の傾向が報告されている²⁰⁾。一方、前述の*in vitro* 実験の結果では、単位蛋白質あたりの固有の輸送活性は変化していないことから⁹⁾、臨床での結果を説明しうる1つの理由として、何らかのメカニズムにより肝臓における発現量が*1b群の方が多ことが考えうる。ただ、OATP1B1*1a保持者と*1b保持者から得られたヒト肝細胞の間において、蛋白発現量に有意な差が認められないとする報告もある²¹⁾。また、最近、ピタバスタチンについて中国人健常人による臨床研究の結果、A388G変異を有するヒトにおいて、逆に血漿中濃度が上昇したとする報告もあり²²⁾、今後、複数の臨床研究の結果の集積が必要であると共に、変異による影響が基質選択的である可能性も考えられ、この変異の影響について現時点で明確には語れないのが現状である。

4. OATP1B1の遺伝子多型が薬効・副作用に与える影響

薬効・副作用についても、基質薬物を中心に多数の研究がなされている。HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

については、Niemiらが、OATP1B1*17アレル(G-11187A+A388G+T521C)アレル保持者において、プラバスタチン投与後のコレステロール合成速度の指標となるlathosterol/cholesterol比が有意に小さいことを明らかにし、この原因を肝取り込みの減少で説明しようとした²³⁾。しかしながら、T521C変異がスタチンのコレステロール低下効果に対して有意な影響が見られなかったとする報告も一方である²⁴⁻²⁶⁾。(後述するが、Niemiらのグループも後の報告で、T521C変異によるスタチンの効果の増大は、スタチンの効果ではなく、ベースラインのコレステロール合成速度の違いによるものであるという論文を発表している²⁷⁾)スタチンの薬効標的は、肝臓内のHMG-CoA還元酵素であり、従って薬効の決め手となるのは、肝臓内における薬物の暴露であると考えられる。ここで、OATP1B1の遺伝子多型がスタチンの肝臓内濃度に与える影響について、速度論的な観点から簡単に考察する^{16,17)}。スタチンの固有クリアランスは、肝取り込み律速になっていることが示唆されている²⁸⁾。このような場合、スタチン類は主に肝臓から消失することから、経口投与後の血漿中濃度は、肝取り込み能力に概ね反比例することから、取り込み能力の低下は、血漿中濃度の上昇につながる。一方、肝臓内濃度については、取り込みクリアランスは低下するが、その分血漿中濃度が上昇することから、薬物の暴露としては、取り込み能力の違いによらずほぼ一定であると考えられる。実際に、プラバスタチンの生理学的薬物速度論モデルを作製し、シミュレーションにより取り込み能力を低下させたところ、血漿中濃度の大きな上昇に比して、肝臓中濃度は、あまり大きな変動を示さなかった²⁹⁾。従って、スタチンの効果について、あまり明瞭な結果が見られないのは、肝臓内濃度の変動が小さいからであると考えうる。一方で、スタチンの最も良く知られる副作用については、筋毒性(ミオパシー、横紋筋融解症)が挙げられる。筋肉へのスタチンの暴露は、血中濃度が決定要因になると思われることから、血漿中濃度の上昇は、スタチンの副作用のリスクを高めると考えられた。これまでも、ミオパシーを引き起こした日本人患者より、OATP1B1の機能低下を引き起こすT1628G変異が発見されたとする報告がある³⁰⁾。さらに最近、シンバスタチンに誘起される筋毒性について、ゲノムワイドなタグSNPsとの関連を調べるGWAS(genome-wide association study)が行われ、その結果、唯一有意な関連が認められたタグSNPs(rs4363657)が、OATP1B1のT521Cと極めて高い連鎖を示すことがわかり、実際にT521C変異をホモで有すると、野生型の患者と比較して、シンバスタチンによる筋毒性の発生頻度は16.9倍にまで高まることが明らかとなった³¹⁾。また、その後の別のグループによる研究においても、同様の結果が得られている³²⁾。他に、

OATP1B1 の遺伝子多型と薬効との関連が明らかとなっている事例としては、血糖降下薬であるレパグリニドが挙げられる。過去の研究では、健常人に単回投与後の血糖降下作用を見たところ、G-11187A 変異を有する被験者においては、有意に血糖降下作用が強いことが明らかとされている¹⁴⁾。レパグリニドの薬効標的は、すい臓のβ細胞であると考えられることから、多型により OATP1B1 の機能が低下し、血漿中濃度が上昇した結果、全身暴露が上がったことで薬理効果も上昇したと考えることができる。G-11187A は、*17 アレルを構成する SNPs であり、T521C とは高頻度にリンクすることから、現時点で G-11187A による OATP1B1 の発現量への影響については調べられていないが、T521C による機能低下を見ている可能性も考えうる。

特に治療域の狭い薬物の場合、薬物の濃度変化がたとえ小さかったとしても薬効や副作用には大きな影響を及ぼしうる。OATP1B1 は、抗がん剤であるイリノテカンの活性代謝物である SN-38 を基質とすることが知られている³³⁾。SN-38 の副作用については、従来、UGT1A1*28 (上流域の TA リピートの回数の相違) との関連が言われており、*28 アレル保持者でグルクロン酸抱合能の低下による血中濃度上昇、副作用の増強が起こることから、遺伝子診断キットも販売されている³⁴⁾。トランスポーターについても、最近の臨床研究の結果、OATP1B1 T521C 変異を有する患者においては、SN-38 の血中濃度が高値を示すことが明らかとなった³⁵⁾。さらに重篤な好中球減少のリスクと T521C 変異が、また重篤な下痢のリスクと A388G 変異がそれぞれ関連することが明らかとされた³⁵⁾。その理由として筆者らは、前者は、血中濃度上昇による血球の薬物暴露の上昇によるものであり、後者は、取り込み能亢進による、胆汁排泄された SN-38 の消化管での暴露の上昇を考えている。他の日本人を対象とした臨床研究においても、イリノテカンによる好中球減少のリスクファクターの 1 つとして、OATP1B1 T521C 変異が挙げられている³⁶⁾。また、イリノテカンによる重篤な好中球減少を示した小児患者で、OATP1B1 と UGT1A1 の両方に変異が発見された事例報告もなされている³⁷⁾。抗悪性腫瘍薬メトトレキサートも OATP1B1 の基質となるが、白血病患者におけるメトトレキサートの血漿中濃度の変動要因となる遺伝子多型を GWAS により調べたところ、T521C と極めて高い連鎖性を示す 2 つのタグ SNPs (rs11045879, rs4149081) が最も高い関連を示し、消化管毒性との関連も認められた³⁸⁾。従って、OATP1B1 の遺伝子多型は、薬物の血中動態を変動させることにより、薬効・副作用にまで影響を与えていると考えられる。臓器内濃度の決定要因としては、取り込みトランスポーターのみならず、排出トランスポーターや代謝酵素の能力も直接的に影響を与え

る。今後、複数の分子の多型診断を通じて、リスクを事前に予測する試みが重要であると考えられ、抗がん剤を中心とした効果の強い薬物を中心としてさらなる臨床研究による実証が必要であると思われる。

5. OATP1B1 の遺伝子多型が内因性基質の濃度を与える影響

OATP1B1 の基質には、種々の薬物のみならず、ビリルビンやその抱合体、胆汁酸など内因性基質が含まれる。従って、OATP1B1 の遺伝子多型は、内因性基質の濃度の変動要因となると考えられる。現在までの知見では、血清中ビリルビン濃度が、OATP1B1*15 アレル保持者において有意に高いことが示されている^{39,40)}。さらに、別の臨床報告では、T521C 変異保持者においては、tauroursodeoxycholic acid や taurochenodeoxycholic acid など複数の胆汁酸の血清中濃度が高いことが示されており、また胆汁酸合成のマーカーとなる 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one / cholesterol 濃度比が、*1a/*1a 保有者では、*1b/*1b 保有者と T521C のヘテロ保有者よりも高いとされている⁴¹⁾。*1b と T521C は輸送機能の変動が過去の報告から考えると逆方向であることから、この結果の解釈は難しく、今後の臨床試験による再現が必要であると考えられる。また、T521C 保持者では、コレステロール合成速度の指標となる desmosterol/cholesterol 濃度比が有意に高いとする報告もなされており²⁷⁾、胆汁酸・コレステロールのホメオスタシスに対する OATP1B1 の役割も今後注目されることである。

6. おわりに

以上、OATP1B1 の遺伝子多型が臨床薬物動態・薬効・副作用に与える影響について概説した。OATP1B1 は極めて基質選択性が広いことから、今後もアニオン性医薬品を中心として幅広い薬効群の薬物の体内動態に影響を与えることが考えうる。また、代謝型の薬物であっても、肝クリアランスの第一ステップである取り込み過程に OATP1B1 が関与する場合、直接固有クリアランスに影響することから、注意が必要である。特に T521C 変異については、ほぼ全ての報告で機能低下を示唆する結果となっており、OATP1B1 の寄与率の高い化合物については、肝クリアランスの低下に留意すべきであると考えられ、OATP1B1 を介した相互作用とあわせて、今後の医薬品開発における留意事項の一つとしておさえるべきポイントになると思われる。

参考文献

- 1) Hirano, M., Maeda, K., Shitara, Y. and Sugiyama, Y.: Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3)

- to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**: 139–146 (2004).
- 2) Kitamura, S., Maeda, K., Wang, Y. and Sugiyama, Y.: Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab. Dispos.*, **36**: 2014–2023 (2008).
 - 3) Yamashiro, W., Maeda, K., Hirouchi, M., Adachi, Y., Hu, Z. and Sugiyama, Y.: Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **34**: 1247–1254 (2006).
 - 4) Yamada, A., Maeda, K., Kamiyama, E., Sugiyama, D., Kondo, T., Shiroyanagi, Y., Nakazawa, H., Okano, T., Adachi, M., Schuetz, J. D., Adachi, Y., Hu, Z., Kusu-hara, H. and Sugiyama, Y.: Multiple human isoforms of drug transporters contribute to the hepatic and renal transport of olmesartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor. *Drug Metab. Dispos.*, **35**: 2166–2176 (2007).
 - 5) Ishiguro, N., Maeda, K., Kishimoto, W., Saito, A., Harada, A., Ebner, T., Roth, W., Igarashi, T. and Sugiyama, Y.: Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **34**: 1109–1115 (2006).
 - 6) Maeda, K. and Sugiyama, Y.: Impact of genetic polymorphisms of transporters on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties of anionic drugs. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**: 223–235 (2008).
 - 7) Konig, J., Seithel, A., Gradhand, U. and Fromm, M. F.: Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **372**: 432–443 (2006).
 - 8) Nishizato, Y., Ieiri, I., Suzuki, H., Kimura, M., Kawabata, K., Hirota, T., Takane, H., Irie, S., Kusu-hara, H., Urasaki, Y., Urae, A., Higuchi, S., Otsubo, K. and Sugiyama, Y.: Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**: 554–565 (2003).
 - 9) Iwai, M., Suzuki, H., Ieiri, I., Otsubo, K. and Sugiyama, Y.: Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C). *Pharmacogenetics*, **14**: 749–757 (2004).
 - 10) Nozawa, T., Nakajima, M., Tamai, I., Noda, K., Nezu, J., Sai, Y., Tsuji, A. and Yokoi, T.: Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**: 804–813 (2002).
 - 11) Kameyama, Y., Yamashita, K., Kobayashi, K., Hosokawa, M. and Chiba, K.: Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*, **15**: 513–522 (2005).
 - 12) Tirona, R. G., Leake, B. F., Merino, G. and Kim, R. B.: Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem.*, **276**: 35669–35675 (2001).
 - 13) Pasanen, M. K., Fredrikson, H., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**: 726–733 (2007).
 - 14) Niemi, M., Backman, J. T., Kajosaari, L. I., Leathart, J. B., Neuvonen, M., Daly, A. K., Eichelbaum, M., Kivisto, K. T. and Neuvonen, P. J.: Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**: 468–478 (2005).
 - 15) Vormfelde, S. V., Toliat, M. R., Schirmer, M., Meineke, I., Nurnberg, P. and Brockmoller, J.: The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele *3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**: 815–817 (2008).
 - 16) Shitara, Y., Horie, T. and Sugiyama, Y.: Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **27**: 425–446 (2006).
 - 17) Kusu-hara, H. and Sugiyama, Y.: In vitro-in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab. Pharmacokinet*, **24**: 37–52 (2009).
 - 18) Mwinyi, J., Johne, A., Bauer, S., Roots, I. and Gerloff, T.: Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**: 415–421 (2004).
 - 19) Maeda, K., Ieiri, I., Yasuda, K., Fujino, A., Fujiwara, H., Otsubo, K., Hirano, M., Watanabe, T., Kitamura, Y., Kusu-hara, H. and Sugiyama, Y.: Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**: 427–439 (2006).
 - 20) Kalliokoski, A., Backman, J. T., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Effects of the SLCO1B1*1B haplotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 937–942 (2008).
 - 21) Ho, R. H., Tirona, R. G., Leake, B. F., Glaeser, H., Lee, W., Lemke, C. J., Wang, Y. and Kim, R. B.: Drug and bile acid transporters in rosuvastatin hepatic uptake: function, expression, and pharmacogenetics. *Gastroenterology*, **130**: 1793–1806 (2006).
 - 22) Wen, J. and Xiong, Y.: OATP1B1 388A>G polymorphism and pharmacokinetics of pitavastatin in Chinese healthy volunteers. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **35**: 99–104.
 - 23) Niemi, M., Neuvonen, P. J., Hofmann, U., Backman, J. T.,

- Schwab, M., Lutjohann, D., von Bergmann, K., Eichelbaum, M. and Kivisto, K. T.: Acute effects of pravastatin on cholesterol synthesis are associated with SLCO1B1 (encoding OATP1B1) haplotype *17. *Pharmacogenet. Genomics*, **15**: 303–309 (2005).
- 24) Yang, G. P., Yuan, H., Tang, B., Zhang, W., Wang, L. S., Huang, Z. J., Ou-Yang, D. S., Zhang, G. X. and Zhou, H. H.: Lack of effect of genetic polymorphisms of SLCO1B1 on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients. *Acta. Pharmacol. Sin.*, **31**: 382–386.
- 25) Takane, H., Miyata, M., Burioka, N., Shigemasa, C., Shimizu, E., Otsubo, K. and Ieiri, I.: Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy. *J. Hum. Genet.*, **51**: 822–826 (2006).
- 26) Igel, M., Arnold, K. A., Niemi, M., Hofmann, U., Schwab, M., Lutjohann, D., von Bergmann, K., Eichelbaum, M. and Kivisto, K. T.: Impact of the SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and lipid-lowering efficacy of multiple-dose pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**: 419–426 (2006).
- 27) Pasanen, M. K., Miettinen, T. A., Gylling, H., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Polymorphism of the hepatic influx transporter organic anion transporting polypeptide 1B1 is associated with increased cholesterol synthesis rate. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 921–926 (2008).
- 28) Watanabe, T., Kusuhara, H., Maeda, K., Kanamaru, H., Saito, Y., Hu, Z. and Sugiyama, Y.: Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans. *Drug Metab. Dispos.*, **38**: 215–222.
- 29) Watanabe, T., Kusuhara, H., Maeda, K., Shitara, Y. and Sugiyama, Y.: Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **328**: 652–662 (2009).
- 30) Morimoto, K., Oishi, T., Ueda, S., Ueda, M., Hosokawa, M. and Chiba, K.: A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**: 453–455 (2004).
- 31) Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N. Engl. J. Med.*, **359**: 789–799 (2008).
- 32) Voora, D., Shah, S. H., Spasojevic, I., Ali, S., Reed, C. R., Salisbury, B. A. and Ginsburg, G. S.: The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **54**: 1609–1616 (2009).
- 33) Nozawa, T., Minami, H., Sugiura, S., Tsuji, A. and Tamai, I.: Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab. Dispos.*, **33**: 434–439 (2005).
- 34) Fujiwara, Y. and Minami, H.: An overview of the recent progress in irinotecan pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*, **11**: 391–406.
- 35) Han, J. Y., Lim, H. S., Shin, E. S., Yoo, Y. K., Park, Y. H., Lee, J. E., Kim, H. T. and Lee, J. S.: Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **59**: 69–75 (2008).
- 36) Sai, K., Saito, Y., Maekawa, K., Kim, S. R., Kaniwa, N., Nishimaki-Mogami, T., Sawada, J., Shirao, K., Hamaguchi, T., Yamamoto, N., Kunitoh, H., Ohe, Y., Yamada, Y., Tamura, T., Yoshida, T., Matsumura, Y., Ohtsu, A., Saijo, N. and Minami, H.: Additive effects of drug transporter genetic polymorphisms on irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **66**: 95–105.
- 37) Sakaguchi, S., Garcia-Bournissen, F., Kim, R., Schwarz, U. I., Nathan, P. C. and Ito, S.: Prolonged neutropenia after irinotecan-based chemotherapy in a child with polymorphisms of UGT1A1 and SLCO1B1. *Arch. Dis. Child.*, **94**: 981–982 (2009).
- 38) Trevino, L. R., Shimasaki, N., Yang, W., Panetta, J. C., Cheng, C., Pei, D., Chan, D., Sparreboom, A., Giacomini, K. M., Pui, C. H., Evans, W. E. and Relling, M. V.: Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J. Clin. Oncol.*, **27**: 5972–5978 (2009).
- 39) Ieiri, I., Suzuki, H., Kimura, M., Takane, H., Nishizato, Y., Irie, S., Urae, A., Kawabata, K., Higuchi, S., Otsubo, K. and Sugiyama, Y.: Influence of common variants in the pharmacokinetic genes (OATP-C, UGT1A1, and MRP2) on serum bilirubin levels in healthy subjects. *Hepatol. Res.*, **30**: 91–95 (2004).
- 40) Zhang, W., He, Y. J., Gan, Z., Fan, L., Li, Q., Wang, A., Liu, Z. Q., Deng, S., Huang, Y. F., Xu, L. Y. and Zhou, H. H.: OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **34**: 1240–1244 (2007).
- 41) Xiang, X., Han, Y., Neuvonen, M., Pasanen, M. K., Kalliokoski, A., Backman, J. T., Laitila, J., Neuvonen, P. J. and Niemi, M.: Effect of SLCO1B1 polymorphism on the plasma concentrations of bile acids and bile acid synthesis marker in humans. *Pharmacogenet Genomics*, **19**: 447–457 (2009).