

## 2 抗うつ薬の薬理遺伝学における候補遺伝子

抗うつ薬の治療反応性および副作用に関わる薬理遺伝学研究の対象となる候補遺伝子は、抗うつ薬の代謝などの血中濃度や半減期に影響を与える薬物動態(pharmacokinetics)に関するもの(表1)と脳内のシグナル伝達やそれに関連した受容体の発現や機能に関わる薬力学(pharmacodynamics)的なもの(表2)に大別される。近年報告されたKatoらのメタ解析の結果(表3)を含めて候補遺伝子およびその関連解析の結果を解説する<sup>4,10,11,16</sup>。

### 1. 薬物動態に関する候補遺伝子(表1)

薬物代謝に関わる酵素や薬剤の抱合に関わる酵素などが候補遺伝子となりうるが、実際に抗うつ薬の治療反応性や副作用との関連が検討されているのはcytochrome P450がほとんどである。

#### cytochrome P450 (CYP)

ヒトでは50種類以上のCYP遺伝子の存在が確認されており<sup>2)</sup>、アミノ酸配列の相同性によりファミリーやサブファミリーに分類されている。その中でも抗うつ薬の代謝において重要な役割を果たす代表的なCYPについて解説する<sup>1,20</sup>。基質となる代表的な抗うつ薬については表1にまとめた。

#### 1) CYP2D6

全CYPの中で最も研究が進んでいる。約120種類の多型が見つかっており、その約1/3で酵素活性の減弱ないし欠如を認める。poor metabolizer (PM) (アジア人, アフリカ人0~1%, 白色人種5~10%), intermediate metabolizer (IM) (東アジア人50%), extensive metabolizer (EM) (東アジア人47%), ultrarapid metabolizer (UM) (東アジア人と北ヨーロッパ人1%, スペイン人7%, アラブ人とエチオピア人30%)が存在する。抗うつ薬治療においてPMでは副作用の発現頻度が高く, UMでは有効な血中濃度が得られにくい

ため, CYP2D6の遺伝子型に基づいて抗うつ薬の投与量を補正することも提案されている<sup>5,15</sup>。

#### 2) CYP2C19

CYP2C19にもPM (アジア人20%, 白色人種, 黒人3~5%), IM, EMの報告がある。CYP2D6と同様にCYP2C19の遺伝子型に基づいて投与量の補正が提案されている<sup>5,15</sup>。

#### 3) CYP3A4/5

CYP3A4は女性では男性の1.5~2倍の発現がみられる。グレープフルーツの成分によって阻害され, St John's wort (セイヨウオトギリソウ)によってsteroid and xenobiotic receptor (SXR)を介して誘導されることが知られている。

#### 4) CYP1A2

aryl hydrocarbon receptor (AhR) 経路によって転写レベルで調整されている。喫煙によってAhRを介して誘導されることが知られている。

### 2. 薬力学的候補遺伝子(表2)

セロトニン(5-HT), ノルエピネフリン(NE), ドパミン(DA)を含むモノアミン系はうつ病の発症脆弱性に関与し, 抗うつ薬は5-HT系かNE系またはその両方に作用して効果を発現すると考えられている。したがって, これらのシステムは機能的な候補となりうる。また, うつ病の病態に関わる視床下部-下垂体-副腎皮質系(Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis; HPA axis)も候補と考えられ, 抗うつ薬との関連が検討されている。

#### 5-HT系

##### 1) セロトニントランスポーター (5-HTT)

抗うつ薬, 特にSSRIは5-HTTにおけ5-HTの再取り込みを阻害することで5-HT系の活性を調節するため, 最も多くの研究がなされている。5-HTTをコードするSLC6A4のプロモーター領域にはGC richな20-23 bpの繰り返し配列があり, その部位に44 bpのinsertion/deletionが存在し, 5-HTT linked polymorphic region (LPR)と呼ばれている。Lアレル(16リピート)においてはSアレル(14リピート)の2倍の発現を認める。20以上の研究において抗うつ薬の反応との

表2 薬力学的候補遺伝子

	遺伝子名	location
5-HT系	セロトニントランスポーター	SLC6A4
	セロトニン1A受容体	HTR1A
	セロトニン2A受容体	HTR2A
	セロトニン3A受容体	HTR3A
	セロトニン3B受容体	HTR3B
	セロトニン6受容体	HTR6
	トリプトファン水酸化酵素1	TPH1
	トリプトファン水酸化酵素2	TPH2
	NET	SLC6A2
	モノアミン酸化酵素A	MAOA
NE系	カテコールOメチル基転移酵素	COMT
	アドレナリンα2A受容体	ADR42A
	アドレナリンβ1受容体	ADRB1
	NET	SLC6A2
DA系	ドパミンD2受容体	DRD2
	ドパミンD4受容体	DRD4
HPA axis	CRH受容体1	CRHR1
	FK506結合タンパク5	FKBP5
	アンジオテンシン変換酵素	ACE
その他	Gタンパクβ3サブユニット	GNB3
	脳由来神経栄養因子	BDNF
	インターロイキン1β	IL1B
	一酸化窒素合成酵素1	NOS1
	dysbindin	DTNBP1
	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	ACE
	guanine nucleotide binding protein(G protein), beta polypeptide 3	GNB3
brain-derived neurotrophic factor	BDNF	
interleukin 1, beta	IL1B	
nitric oxide synthase 1 (neuronal)	NOS1	
dysbreverin binding protein	DTNBP1	

表3 Katoらによるメタ解析の結果5)

多型	アレル		治療反応性良好	副作用が少ない	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	L (16リピート), S (14リピート)	promoter	L	L
	STin2	9, 10, 12リピート	intron	12/12 *	関連なし
<i>HTR1A</i>	rs6295	C/G	promoter	G/G *	-
<i>HTR2A</i>	rs6311, [rs6313]	A/G, [C/T]	promoter, [synonymous]	G/G, [C/C] *	A, [T] 特に消化器症状
<i>HTR3A</i>	rs1062613	C/T	5' UTR	-	関連なし
<i>HTR3B</i>	rs1176744	A/C	Tyr129Ser	-	関連なし
<i>TPH1</i>	rs1800532	A/C	intron	C/C	-
<i>GNB3</i>	rs5443	C/T	synonymous	関連なし	-
<i>BDNF</i>	rs6265	G/A	Val66Met	Met	-

\* アジア人のみ

関連が検討されている。LPRは民族によってアレル頻度が異なることが知られ、白色人種ではSアレルが42%であるのに対し、アジア人ではSアレルが79%である。L, Sアレルのみでなく、15, 18, 19, 20, 22リピートの稀なアレルや、L, Sアレルの中にもSNPが存在し、Lアレルには6種類の多型、Sアレルには4種類の多型が存在することが報告され、multi-allelicとなっているが、ほとんどの研究はLとSの2種類のアレルに分類して解析が行われている。メタ解析では治療反応性に関しては白色人種でもアジア人でもLPRのLアレルにおいて寛解率、反応率ともに良好であり<sup>17)</sup>、副作用に関してはLアレルにおいて副作用が少ないことが示されている<sup>4)</sup>。

5-HTTのintron 2にはVNTR多型(STin2)が存在し、16-17bpのリピートが9, 10または12コピー存在する。STin2はLPRと同様に転写に影響を与える。STin2もまた民族によってアレル頻度が異なることが知られ、白色人種では12アレルが59%、アジア人では12アレルが89%である。メタ解析では治療反応性に関しては有意差を認めず、研究間の異質性が高い。アジア人に限るとリピート数が12/12において治療反応性が良く、白色人種では逆の傾向がある。副作用に関する報告においてもメタ解析で有意差を認めない<sup>4)</sup>。

## 2) セロトニン1A受容体(*HTR1A*)

全長1,200bpのintronのない遺伝子である。

遺伝子領域内のSNPは強い連鎖不平衡にある。プロモーター領域にはrs6295 (C/G)があり、転写に影響し、発現や機能に関連するとされている。Gアレルはレプレッサーの結合を阻害し、5-HT1A自己受容体を増加させて5-HTの神経伝達を減らす。アレル頻度に民族差が報告され、白色人種ではGアレルは約50%、アジア人では21%である。メタ解析では治療反応性に関して有意差を認めないが、アジア人に限ればG/G genotypeにおいて治療反応性が良いことが示されている<sup>4)</sup>。

## 3) セロトニン2A受容体(*HTR2A*)

全長20kb以上の3つのexonと2つのintronからなる遺伝子である。imipramineは本受容体の拮抗作用を持つ。exon1のrs6313 (C/T)とプロモーター領域のrs6311 (A/G)がよく知られており、完全連鎖不平衡の状態である。アレル頻度には白色人種とアジア人との間に民族差はない。rs6313のCアレルは死後脳研究において発現量が低く、rs6311のAアレルはプロモーター活性が高いとの報告がある。メタ解析において、治療反応性に有意差を認めないが、アジア人に限ればrs6311のG/G genotypeにおいて治療反応性が良好であり、SSRIの治療反応の予測因子となりうると考えられ、副作用に関してはrs6311のAアレルにおいて副作用が少なく、特にSSRIの消化器症状に関する副作用の予測因子となりうる<sup>4)</sup>。

#### 4) セロトニン3A受容体(*HTR3A*), セロトニン3B受容体(*HTR3B*)

*HTR3*には5種類のサブタイプがある。*HTR3A*は11番染色体の*HTR3B*のすぐ下流にあり、全長15kb以上で9つのexonからなる遺伝子で、*HTR3B*は全長41kb以上で9つのexonからなる。メタ解析においては*HTR3A*のrs1062613 (C/T)と抗うつ薬の副作用に有意な関連はみられなかったが、サンプルサイズが小さいことが原因の可能性があり<sup>4)</sup>、*HTR3B*のrs1176744 (A/C)についてもメタ解析において副作用と有意な関連はみられなかったが、いずれも日本人において検討されているのみである<sup>4)</sup>。

#### 5) セロトニン6受容体(*HTR6*)

全長15kb以上で3つのexonと2つのintronからなる遺伝子である。clomipramineとmianserinのターゲットとなっている。exon1のrs1805054 (C/T)と抗うつ薬反応性との関連を検討した研究があるが、結果は一致しない。

#### 6) tryptophan hydroxylase 1 (*TPH1*), tryptophan hydroxylase 2 (*TPH2*)

tryptophan hydroxylaseは2つのisoformがあり、*TPH1*は腸、松果体、脾臓、胸腺に発現し、*TPH2*は主に脳に発現する。

*TPH1*はマウスの脳の発生後期において多く発現がみられ、*TPH2*より酵素活性が高く、脳幹の発達に影響すると考えられている。*TPH1*のintron7にはrs1800532 (A/C)が存在し、プロモーター領域の機能的多型と連鎖不平衡にあって発現に影響を与えていると考えられる。アレル頻度にはアジア人と白色人種の民族差はなく、Aアレルは45%程度である。メタ解析において治療反応性に関してC/C genotypeは良好であり、特に寛解の達成と関連があることが示されている<sup>4)</sup>。

*TPH2*の多型はうつ病や自殺との関連が報告されている。Arg447Proは5-HT濃度に影響を与えるとされているが、抗うつ薬治療反応とは関連は認められていない。

#### NE系

##### 1) ノルエピネフリントランスポーター (NET)

NETはNEの再取り込みを行うためSNRIやTCAのターゲットとなる。NETをコードする*SLC6A2*のプロモーター領域にはrs2242446 (T/C)が存在し、日本人においてそのTアレルはmilnacipranの治療反応性が良く、rs5569 (G/A)は関連しないと報告されたが、韓国人ではrs5569のGアレルがnortriptylineの治療反応性が良いと報告され、他の人種での追試が待たれる。

##### 2) モノアミン酸化酵素A MAO-A (*MAOA*)

MAO-AはDAやNEや5-HTの代謝酵素である。MAOAは15のexonからなり、遺伝子領域の1.2kb上流のVNTRが転写に影響し、3.5、4コピーは3、5コピーより2~10倍転写活性が高いことが知られている。SSRIやMAO-Iの治療反応性との関連を検討した研究があるが、結果は一致しない。

##### 3) catechol-O-methyltransferase (*COMT*)

COMTはカテコラミン(DA, エピネフリン, NE)の代謝酵素であり、rs4680 (G/A)のVal108 (158) Met多型が良く知られている。Metアレルは低活性であり、自殺やパーソナリティとの関連が報告されている。抗うつ薬治療反応性との関連を検討した研究があるが、結果は一致しない。

#### HPA axis

##### 1) corticotropin releasing hormone receptor 1 (*CRHR1*)

CRHR1阻害薬は抗うつ効果があるとの報告がなされている。2つの研究で3つのSNPのハプロタイプが抗うつ薬反応性に関連があるとしている。

##### 2) FK506 binding protein 5 (*FKBP5*)

グルココルチコイド受容体複合体の構成要素である。抗うつ薬治療反応性との関連を検討した研究があるが、結果は一致しない。

##### 3) angiotensin I converting enzyme1 (*ACE*)

intron16の zinsertion/deletion 多型が sub-

表4 抗うつ薬の薬理遺伝学研究における考慮すべき問題点

診断と臨床上的問題	構造化面接と DSM-IV に基づく臨床情報 臨床的特徴 (双極性を含むか否か) ベースラインの重症度, 妄想の有無 罹病期間, エピソードの持続期間, エピソードの数 治療が開始されているなら元の治療について 意図的な採用バイアスの除外 重篤な身体疾患の合併の除外 重篤な精神疾患 (重篤な強迫性障害や摂食障害など) や物質乱用の除外 軽度な併存障害 (パーソナリティ障害を含む) の組み入れとその詳細な評価
社会人口学的, 心理社会的問題	年齢 (特に高齢者) 性 民族 心理社会的修飾因子の考慮
治療における問題	異なるメカニズムの薬剤 血中濃度測定によるコンプライアンスの評価 少なくとも1週間以上の前薬の washout 期間 併用薬の制限
評価における問題	少なくとも一つは標準的な評価尺度を用いたアウトカム評価 最初の2週間は頻回の評価, その後は少なくとも2週間毎の評価 少なくとも6週間以上の研究期間 副作用の評価
統計学的問題	同じ対象を何度も解析することは避ける 統計学的検出力の算出 Hardy-Weinberg 平衡検定 単変量解析と共変量を用いる解析の併用
遺伝学的問題	比較的小さいハプロタイプを用い, 経験的な P 値を用いる

(文献18より改変)

stance P のレベルに影響し, 抗うつ薬の治療反応性に影響を与える可能性が報告されている。抗うつ薬治療反応性との関連を検討した研究があるが, 結果は一致しない。

その他

#### 1) G-protein $\beta$ 3 subunit (*GNB3*)

G-protein はニューロンを含むすべての細胞内のシグナル伝達に重要な役割を果たしており,  $\beta$  3 subunit をコードする *GNB3* は 11 の exon と 10 の intron からなる。rs5443 (C/T) はシグナル伝達やイオン輸送活性を調整する。白色人種とアジア人でアレル頻度に差があり, T アレルは白色人種で 30%, アジア人で 50% である。メタ解析では治療反応性に関して関連は認められ

ていない<sup>4)</sup>。

#### 2) brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)

*BDNF* は線条体のニューロンの生存に関与するのみでなく, ストレス反応にも重要な役割を果たし, 気分障害の病態に関与することが報告されている。抗うつ薬が *BDNF* を増やしたり, *BDNF* シグナリングが抗うつ薬の効果の発現に関連すると報告されている。5' 領域の rs6265 (G/A) の Val66Met 多型が知られている。メタ解析では Met アレルにおいて治療反応性が良いことが示されている<sup>4)</sup>。最近, 新たに rs61888800 (G/T) と抗うつ薬治療反応性の関連も報告された<sup>9)</sup>。

### 3 これまでの抗うつ薬の薬理遺伝学研究におけるさまざまな問題点

気分障害において薬理遺伝学研究が盛んに行われ、治療効果と関連した遺伝多型の報告が続いているが、結果が一致せず、臨床応用が困難であることが最大の問題である。民族差などによる可能性が考えられるが、方法論が統一されておらず、比較が困難であったり、さまざまなバイアスがかかっている可能性がある。どのような患者を対象としたか(入院か外来か、一次医療機関か三次医療機関か)、診断手順や治療反応性の評価基準の標準化が行われていたか、血中濃度によるコンプライアンスのモニターや十分な観察期間(少なくとも6週間、可能なら3~6カ月)が置かれていたか、環境的な交絡因子(ライフイベント、社会的サポート、気質など)を考慮したかは抗うつ薬の薬理遺伝学研究の結果に大きな影響を与える。前述の問題点に関して、Serrettiらは抗うつ薬の薬理遺伝学研究において考慮すべき問題点をあげ、これらを制御するようガイドラインを提唱している(表4)<sup>19)</sup>。

また、最近までの薬理遺伝学の研究は単一の遺伝子型か少数の遺伝子型の組み合わせを検討しているにすぎない。例えば、*CYP2D6*、*CYP2C19*の多型ではアレルごとに機能が変化することがわかっているが、効果は部分的で累積的である。抗うつ薬の治療反応性には多くの効果の小さい遺伝子が影響していると考えられており、したがって、個々の候補遺伝子のみでなく遺伝子相互作用(相加的、相乗的、代償的)や環境との相互作用についても検討が必要である。

### 4 STAR\*Dサンプルを用いたゲノム薬理学研究

STAR\*Dにおいては1,953人のうつ病患者がcitalopramで少なくとも6週間治療を受け、治療反応性や副作用を評価し、反応が悪い場合に

はさまざまな別の治療に切り替えられた。今回のような大規模サンプルにて制御された方法で行われた薬理遺伝学研究はこれまでにはない。Huらは5-HTTLPRのL<sub>A</sub>アレルでcitalopramの副作用が少ないことと関連があるが、治療反応性とは関連が見られなかったと報告した<sup>3)</sup>。Kraftらは5-HTTの領域の10のSNPとLPRを解析し、この領域とcitalopram治療反応性の関連がないことを報告した<sup>6)</sup>。この2つを合わせると、5-HTTLPRのL<sub>A</sub>アレルでは治療反応性には関連がないが、副作用の発現が少ないため、十分な治療を受けることができた可能性が示唆される。McMahonらは*HTR2A*のintron2に位置するrs7997012 (A/G)のAアレルにおいて治療反応性が良いことを報告した。Aアレルは白人で黒人より6倍多く見られたことと、黒人におけるcitalopramの有効性が低かったことと一致している<sup>12)</sup>。Paddockらは*HTR2A*のrs7997012の追試に成功し、さらに、*GRIK4*のrs1954787 (C/T)のCアレルにおいて治療反応性が良いことを報告した<sup>13)</sup>。Lajeらは*GRIK2*のrs2518224 (A/C)のC/C genotypeと*GRIK3*のrs4825476 (A/G)のGアレルとcitalopram治療開始後に生じた新たな希死念慮と有意な関連を報告した<sup>7)</sup>。これらの報告はグルタミン酸系の気分障害への関与を示している。Perlisらは*CREB1*の多型が男性におけるcitalopram治療開始後に生じた新たな希死念慮と関連があると報告した<sup>14)</sup>。Lekmanらは*FKBP5*のrs1360780 (C/T)がヒスパニックでない白色人種ではC/C genotypeにおいて治療反応性が良く、黒人ではそのような関連は認められなかったと報告した<sup>8)</sup>。

### 5 ゲノム薬理学による個人に最適化された医療にむけて<sup>10)</sup>

現在までのところ、抗うつ薬に関する精力的にゲノム薬理学研究が試みられているが、個人に最適化された医療には結びついていない。臨床応用するには多くの関連した遺伝子型を同時に

調べ、速やかに(24時間以内に)利用できる必要がある。薬物療法の開始前に臨床判断に利用できれば、非常に有用な指標となる。ハイスループット化された技術を利用して、次世代のゲノム薬理学研究では疾患や治療ごとに特定の薬理遺伝パネルを作成する必要がある。あるいは、詳細な臨床情報をもったサンプルの全ゲノム関連解析(GWAS)が候補遺伝子の捕捉に有効である。現在も抗うつ薬の薬理ゲノム学研究において複数のGWASが進行中である。また、遺伝子の発現や機能に影響を与える Copy Number Variation (CNV)やエピジェネティクスについても検討するべきである。これらの手法においては非常に多くの情報量を扱うこととなり、従来の解析方法では解釈が困難となる可能性があるため、neural network model, neural fuzzy modelなどのモデルプログラムが提唱されている。これらのモデルでは臨床情報や社会人口学的情報や生活様式(過去の薬物反応性、他の薬剤の併用、喫煙などの薬物動態に関連する物質への曝露など)の情報と関連する遺伝情報を同時に評価でき、情報を追加することで予測精度を高めることができることが特徴である。そのような治療管理システムを構築し、実行可能性、利便性、有用性や費用対効果を評価し、無作為比較試験によって現行のガイドラインとゲノム薬理学的手法の有効性を比較することでさらに発展していくことが考えられる。それによって罹病期間を短縮し、副作用を最小限に抑え、治療アドヒアランスを高め、予後を改善し、コストを削減できる真に有用な個人に最適化された治療の実現が待たれる。

#### 文献

- 1) Bertilsson L : Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome p450s: Clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther* 82 : 606-609, 2007
- 2) Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. <http://www.cypalleles.ki.se/>.
- 3) Hu XZ, Rush AJ, Charney D et al : Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 783-792, 2007
- 4) Kato M, Serretti A : Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2008
- 5) Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al : Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9 : 442-473, 2004
- 6) Kraft JB, Peters EJ, Slager SL et al : Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry* 61 : 734-742, 2007
- 7) Laje G, Paddock S, Manji H et al : Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 164 : 1530-1538, 2007
- 8) Lekman M, Laje G, Charney D et al : The FKBP5-gene in depression and treatment response—an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Cohort. *Biol Psychiatry* 63 : 1103-1110, 2008
- 9) Licinio J, Dong C, Wong ML : Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 488-497, 2009
- 10) Lin KM, Perlis RH, Wan YJ : Pharmacogenomic strategy for individualizing antidepressant therapy. *Dialogues Clin Neurosci* 10 : 401-408, 2008
- 11) Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kenne dy JL : Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 161 : 780-796, 2004
- 12) McMahon FJ, Buervenich S, Charney D et al : Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 78 : 804-814, 2006
- 13) Paddock S, Laje G, Charney D et al : Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR\*D cohort. *Am J Psychiatry* 164 : 1181-1188, 2007
- 14) Perlis RH, Purcell S, Fava M et al : Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic

- adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR\*D study. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 689-697, 2007
- 15) Seeringer A, Kirchheiner J : Pharmacogenetics - Guided Dose Modifications of Antidepressants. *Clin Lab Med* 28 : 619-626, 2008
- 16) Serretti A, Artioli P, Quartesan R : Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet Genomics* 15 : 61-67, 2005
- 17) Serretti A, Kato M, De Ronchi D et al : Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry* 12 : 247-257, 2007
- 18) Serretti A, Kato M, Kennedy JL: Pharmacogenetic studies in depression: a proposal for methodologic guidelines. *Pharmacogenomics J* 8 : 90-100, 2008
- 19) The global burden of disease : 2004 update World Health Organization, 2008
- 20) Zanger UM, Turpeinen M, Klein K et al : Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 392 : 1093-1108, 2008

\* \* \*

