

## 건강한 한국인 피험자에서 Eplerenone 100 mg 반복 경구 투여 후의 약동학적 특성 및 내약성 평가

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과, <sup>2</sup>한국한의학연구원

윤성혜<sup>1</sup>, 이승환<sup>1</sup>, 오달석<sup>2</sup>, 임경수<sup>1</sup>, 신상구<sup>1</sup>, 장인진<sup>1</sup>, 유경상<sup>1</sup>

=Abstract=

### Evaluation of Pharmacokinetics and Tolerability of Eplerenone after Multiple Oral Doses of 100 mg in Healthy Korean Volunteers

SeongHae Yoon<sup>1</sup>, SeungHwan Lee<sup>1</sup>, Dal-Seok Oh<sup>2</sup>, Kyoung Soo Lim<sup>1</sup>,  
Sang-Goo Shin<sup>1</sup>, In-Jin Jang<sup>1</sup>, Kyung-Sang Yu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and Hospital, Seoul, South Korea, <sup>2</sup>Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, South Korea

**Background:** Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptor antagonist which effectively blocks mineralocorticoid receptors in various tissues throughout the body. The addition of eplerenone to optimal medical therapy reduces morbidity and mortality among patients post acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. The aim of this study was to evaluate pharmacokinetic characteristics and tolerability after multiple oral administration of eplerenone 100 mg for 7 days in healthy Korean volunteers.

**Methods:** A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study was conducted in 22 healthy Korean subjects. Healthy males and females between age of 20 and 55 years were enrolled. Each subject received 100 mg eplerenone (N=16) or placebo (N=6) for 7 days. Blood samples for pharmacokinetic parameter determination on day 7 were collected pre-dose and up to 36 hours after last drug administration. Adverse events were reported throughout the treatment period.

**Results:** The steady-state concentration of eplerenone reached after multiple administration of eplerenone 100 mg for 7 days. The mean eplerenone C<sub>max</sub> of 1620.1 ng/mL was obtained at 1.0 hour (range 0.5 to 2 hours). The mean AUC<sub>0-24h,ss</sub> at day 7 was 8763.6 ng/mL\*h. The mean oral clearance and mean terminal half-life of eplerenone were 13.0 L/h and 3.4 hours. There were some drug-related mild adverse events after eplerenone administration, but all adverse events recovered without any treatment.

**Conclusion:** In this study, the pharmacokinetic parameters after multiple oral doses of eplerenone 100 mg for 7 days were evaluated and eplerenone at these doses were well tolerated in healthy Korean subjects.

**Key words:** Eplerenone, Aldosterone antagonist, Pharmacokinetics, Tolerability

---

본 연구는 파마시아코리아(주)(Pfizer)의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101 번지 (우 110-744)

전화번호: 02-2072-1920, 팩스: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 2011. 11. 29. 수정일: 2011. 12. 26. 게재확정일: 2011. 12. 27.

## 서 론

심부전은 허혈성 심질환을 포함한 다양한 심장 질환의 합병증 또는 말기 증상으로 나타나게 되는데, 인구의 고령화와 심혈관계 환자에 대한 치료가 발전하면서 심부전 발생은 증가하고 있다. 심부전은 사망률이 높으며, 치료를 위해서 개인 뿐 아니라 국가적으로도 큰 경제적 손실을 가져오게 된다.<sup>1)</sup>

심부전 환자에서는 renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)이 활성화되어 있어 전신 혈관의 수축, 심근 세포의 비대, 피사 섬유화가 생기고 심실의 확장으로 심실의 재형성이 진행된다.<sup>2)</sup> 따라서 angiotensin 전환효소 억제제 또는 angiotensin 수용체 차단제를 사용할 경우 angiotensin II의 생성이 감소되고 심혈관에 대한 RAAS의 작용이 감소되어, 심부전의 진행이 억제되고 임상적 증상도 개선된다.<sup>3)</sup> 그러나 angiotensin 전환효소 억제제나 angiotensin 수용체 억제제의 단독 치료로는 RAAS를 완전히 억제하지 못하며, 수개월 후에는 angiotensin II 혹은 aldosterone 수치가 다시 상승하는 aldosterone escape 현상이 생길 수 있다. 이런 경우 aldosterone 길항제를 함께 투여하는 것이 유용하다고 알려져 있다.<sup>4)</sup>

Eplerenone은 선택적 mineralocorticoid 수용체 길항제로서, 그 중에서도 aldosterone 수용체를 효과적으로 억제한다.<sup>5)</sup> 또한 spironolactone에 비해 더욱 선택적으로 작용하여, 유사한 정도의 효능을 보이면서도 여성형유방증(gynecomastia), 비정상적 월경주기, 발기부전 등의 부작용은 적은 것으로 알려져 있다.<sup>5,6)</sup> 급성심부전 이후 좌심실 부전이 생긴 6632명의 환자를 대상으로 한 전향적 임상연구(Eplerenone Post-Acute Myocardial

Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study, EPHESUS)에 따르면, angiotensin 전환효소 억제제, angiotensin 수용체 차단제,  $\beta$ -차단제 등을 이용한 치료에 eplerenone을 추가했을 경우, 통계적으로 유의하게 사망률을 감소시켰다.<sup>7)</sup>

서양인 건강자원자를 대상으로 한 [<sup>14</sup>C] eplerenone 단회 경구 투여 시험에서, eplerenone은 빠르게 흡수되어 평균 1.3시간 후에 최고 혈장 농도에 도달하였으며, 반감기는 4시간 정도였다. Eplerenone은 소변과 대변에서 각각 1.7%, 0.8%만이 모체 형태로 배설되었으며, 대부분은 CYP3A4에 의해 대사되어 비활성 대사체로 전환되었다.<sup>5)</sup> 서양인 건강자원자와 신장에 환자를 대상으로 한 연구에서, eplerenone의 CL/F<sub>ss</sub>는 8.35 L/h/70 kg였으며, 신장애에 따른 eplerenone 약동학의 차이는 관찰되지 않았다.<sup>8)</sup>

Eplerenone의 약동학적 특성, 안전성 및 유효성은 서양인에서 이미 잘 알려져 있으나, 한국인을 대상으로는 연구된 적이 없다. 본 연구에서는 건강한 한국인에서 eplerenone 100 mg을 7일간 경구 반복투여한 후의 약동학적 특성과 내약성에 대해 평가하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

본 연구는 체질량 지수(BMI)가 19 - 29 kg/m<sup>2</sup>인 만 20세 이상 55세 이하의 건강한 한국인 자원자를 대상으로 하였다. 스크리닝에 참여한 자원자 중 문진, 활력징후, 심전도 검사와 혈액 및 요 검사 등을 실시하여 적합하다고 판단한 22명을 대상으로 연구를 진행하였다. 이들은 모두 임상연구의 목적, 내용 등에 대하여 충분한 설명을 듣고 자의로 참여를 결정한 후 동의서에 서명하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 얻은 후 시작되었고, 피험자의 권익과 안전을 우선으로 하는 헬싱키 선언과 KGCP (Korean Good Clinical Practice, 의약품임상시험 관리기준) 규정에 따라 수행되었다.

## 2. 연구방법

### 1) 연구설계

본 연구는 이중 맹검, 무작위배정, 위약 대조, 평행 설계로 진행되었다. 치료군에 16명, 위약 대조군에 6명의 피험자가 무작위 배정되었다. 피험자들은 7일간 1일 1회 100 mg의 eplerenone 혹은 위약을 투여 받았다. 약동학적 특성을 평가하는 7일 전날 오후 10시부터 다음날 약물 투여 4시간 후까지 물을 제외하고 금식하도록 하였으며, 1일째부터 6일째까지는 약물 투여 2시간 전부터 투여 30분 후까지 금식하도록 하였다. 연구 기간 동안 피험자의 자발적 보고와 문진, 신체검사, 활력 징후, 심전도 검사 및 임상실험실 검사를 통하여 내약성을 평가하였다.

Eplerenone의 약동학적 특성을 평가하기 위하여 계획된 일정에 따라 혈액을 채취하였다. 투약 7일째 되는 날 투약 10분 전 및 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36시간에 정맥혈을 7 mL 채취하여 heparinized tube에 담았다. 혈액채취 후 60분 이내에 4 °C에서 10분간 원심분리하여 혈장을 얻었다. 얻어진 혈장은 4.5 mL cryotube에 넣고 분석시까지 -70 °C에 얼려 저장하였다.

### 2) 약물 농도 분석 방법

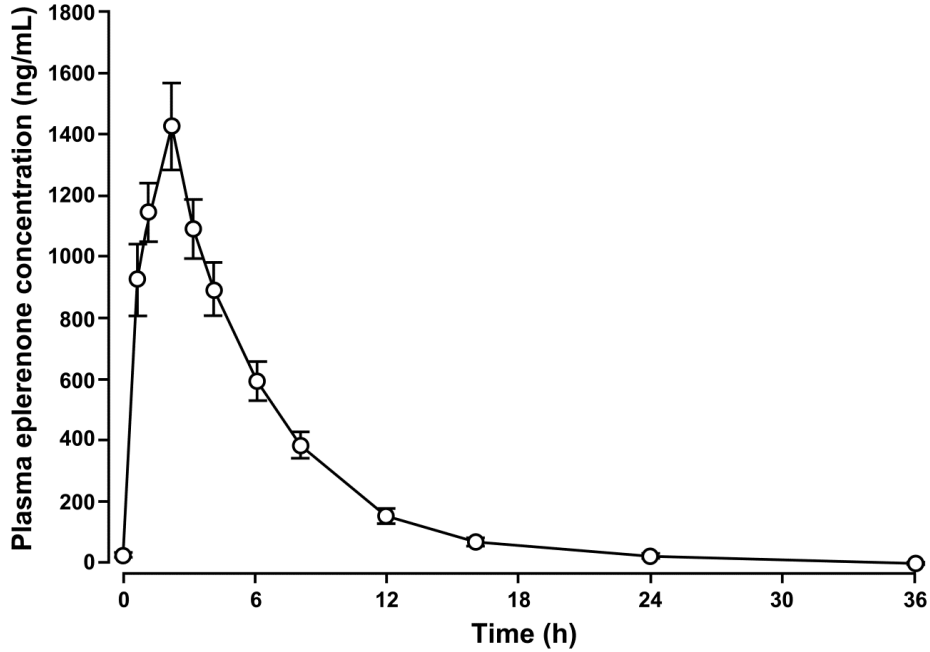
Eplerenone의 농도 분석은 CEDRA사(Austin, TX)에서 시행되었다. 혈장시료는 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) 를 이용하

여 검증된 방법으로 분석하였다.<sup>9)</sup> 혈장시료에 내부 표준물질, D<sub>3</sub> <sup>13</sup>Cl-eplerenone을 첨가하여 전처리 과정을 거친 후 Micromass Ultima LC/MS/MS (Waters®, Milford, MA)에 주입하였다. 혈장 검량 표준 물질에서 생성된 분리된 가중(1/농도<sup>2</sup>) 선형 최소자승 회귀분석법(separate weighted linear least squares regression analysis)을 이용하여 정량 분석을 시행하였다. Eplerenone의 최소정량한계(lower limit of quantification, LLOQ)는 10 ng/mL이었다. Eplerenone에 대한 평균 분석 정확도는 96.0 %에서 99.0 %의 범위에 있었으며, 분석 정밀도는 3.5 %에서 12.4 %의 범위에 있었다.

### 3) 약동학적 분석 및 통계적 분석

Eplerenone의 약동학적 파라미터는 Kinetica (InnaPhase, Philadelphia, PA) 프로그램을 이용한 비구획 방법(Noncompartmental method)으로 계산하였고, 이때 채혈시각은 채혈이 수행된 실제 시간을 이용하였다. 최고 혈장농도( $C_{max}$ )와 최고 혈장농도 도달시간( $T_{max}$ )은 개별 피험자의 농도-시간 곡선에서 관측된 값을 사용하였다. 항정상태(7일째 투여 일)에서의 Eplerenone 투여 후 24시간까지의 혈장 약물 농도-시간 곡선하 면적(Area under the plasma concentration versus time curve from last dosing to 24 h post-dose at steady-state,  $AUC_{0-24,ss}$ )는 선형 사다리꼴 방식(linear trapezoidal method)에 의해 계산되었다. 겉보기 최종 소실 반감기(apparent terminal elimination half-life,  $t_{1/2}$ )는 말단 소실속도 상수(terminal elimination rate constant,  $\lambda_z$ )를 이용하여  $\ln(2)/\lambda_z$ 로 계산하였다. 겉보기 청소율(Apparent clearance,  $CL/F_{ss}$ )은 용량을  $AUC_{0-24,ss}$ 로 나누어 계산하였다.

약동학 파라미터의 통계적 분석은 미국 Stokie에 있는 Global Statistics and Programming, Pharmacia에서 시행되었으며, SAS® Version 6.12



**Figure 1.** Mean plasma concentration–time profiles at steady–state after multiple oral administrations of eplerenone 100 mg. Bars represent standard deviations.

(SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA) 를 이용하였다. 요약된 약동학적 파라미터는 평균 과 표준편차로 제시하였다.

#### 4) 내약성 평가

한 번 이상 시험약을 복용한 모든 피험자는 내 약성 분석에 포함되었다. 평가를 위하여 임상연구

기간 동안 활력징후, 심전도, 임상실험실 검사, 이 상반응 평가 등을 시행하였다. 이상반응은 문진, 신체검사 및 피험자의 자발적인 보고를 통해 증 상, 징후, 지속시간, 중증도를 기록하였다. 연구 종료 후, 기록된 이상반응의 중증도와 투약과의 시간적 관계 등을 종합적으로 고려하여 투여약물 과의 인과관계를 판단하였다.

**Table 1.** Demography of subjects by treatment

	Treatment		Total	P-value*
	Eplerenone (n=16)	Placebo (n=6)		
Gender (M/F)	12/4	5/1	17/5	1.0†
Age (year)	23.3 ± 3.2	23.5 ± 1.2	23.4 ± 2.8	0.893
Height (cm)	170.0 ± 5.0	173.2 ± 5.3	170.9 ± 5.2	0.217
Weight (kg)	67.1 ± 7.9	68.3 ± 8.2	67.4 ± 7.8	0.747
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 2.3	22.8 ± 2.6	23.1 ± 2.3	0.741

\* Values are presented as mean ± standard deviation. \* Student's t-test except for gender. † Fisher's exact test.

## 결 과

### 1. 연구대상

총 22명의 건강한 한국인 피험자가 등록되었고, 탈락된 피험자 없이 연구를 종료하였다. 16명은 eplerenone, 6명은 위약군에 배정되었으며, 분석에서 제외된 피험자는 없었다. 연구에 참여한 피험자 중 17명은 남성, 5명은 여성이었다. 인구학적 특성(성별, 연령, 키, 체중, 체질량지수)은 위약군과 eplerenone 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 약동학 평가

16명의 피험자의 혈장 농도 자료를 이용하여 항정상태에서의 eplerenone의 약동학적 파라미터들을 산출하였다. 항정상태에 도달할 것으로 추정하였던 7일째의 시험약 투여 직전과 투여 24시간 후의 농도가 각각  $19.8 \pm 19.6$  ng/mL,  $23.2 \pm 27.5$  ng/mL로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 이로써 투약 7일째에 항정상태에 도달되었음을 확인하였다. 경구 투여 후 eplerenone은 빠르게 흡수되어 1.0시간(범위 0.5 - 2시간)에 항정상태에서의 최고농도에 도달했다. 7일째 평균  $C_{max}$ 는  $1620.1 \pm 470.5$  ng/mL였으며,  $AUC_{0-24h,ss}$ 는  $8763.6 \pm 3133.5$  ng/mL\*h였다. Eplerenone의 평균 경구 청소율(CL/F<sub>ss</sub>)은  $13.0 \pm 5.0$  L/h, 평균 소실 반감기는  $3.4 \pm 1.0$ 시간이었다(Figure 1, Table 2).

### 3. 내약성 평가

시험약 eplerenone을 복용한 피험자(16명) 중 8명에서 이상반응이 나타났으며, 위약군(6명)에서는

2명의 피험자에서 이상반응이 나타났다. Eplerenone 투여군에서의 이상반응은 위장관 이상(복통, 상부복통, 변비)(4명), 오한(1명), ALT 상승(1명), 관절통(1명), 신경계이상(졸림, 두통, sedation)(2명), 빈뇨(2명)였다. 그 중 약물과 관련된 이상반응은 위장관 이상(4명), 오한(1명), 신경계이상(2명), 빈뇨(2명)였다. ALT 상승은 그 증상이 15일째 나타났으므로 약물과의 관련성이 없다고 판단하였으며, 관절통 역시 약물과 관련된 이상반응으로 생각되지 않았다. 위약군에서는 한 피험자는 오한, 소화불량, 두통을 보였고, 다른 한 피험자는 빈뇨, 상지부종과 안외주위 부종을 보였다. 위약군의 안부종 피험자가 치료를 받은 것을 제외하고는, 다른 모든 이상반응은 약물치료 없이 회복되었으며, 경증이었다. 이상반응 빈도에 대한 위약군과 eplerenone 군간의 통계적인 차이는 없었다. 본 연구에서 중대한 이상반응은 없었으며, 안전성 실험실검사 결과에서도 주요한 변화는 없었다.

## 고 찰

본 임상연구에서는 건강한 한국인에서 eplerenone 100 mg을 7일간, 1일 1회 경구 투여한 후 항정상태에서의 약동학적 특성과 내약성을 알아보고자 하였다.

본 연구에서 eplerenone은 경구 투여 후 빠르게 흡수되어 1.0시간(범위 0.5 - 2.0시간)에 최고 농도에 도달했다.  $AUC_{0-24h,ss}$ 의 경우 최소값이 4225.1 ng/mL\*h로 최대값 14848.0 ng/mL\*h의 약 28 %였으며, 개인간 편차(CV %)는 35.76 %이다. 생물학적동등성 평가 기준에서 개인간 편차가 30 % 이상일 때 변이가 큰 약물로 분류하는 것을 고려할 때,<sup>10)</sup> eplerenone은 개인간 편차가 비교적 큰 약물이라고 할 수 있겠다. Eplerenone이 주로 CYP3A4에 의해 대사되며,<sup>5,11)</sup> CYP3A4의 간내 발

**Table 2.** Statistical summary of eplerenone pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameters	Eplerenone 100 mg
AUC <sub>0-24h,ss</sub> (ng/mL*h)	8763.6 ± 3133.5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1620.1 ± 470.5
T <sub>max</sub> (h)	1.0[0.5 - 2.0]
CL/F <sub>ss</sub> (L/h)	13.0 ± 5.0
T <sub>1/2</sub> (h)	3.4 ± 1.0

Data are presented as mean ± SD except for T<sub>max</sub> (median [range]). AUC<sub>0-24h,ss</sub>: area under the concentration-time curve from 0 h to 24 h at steady-state. C<sub>max</sub>: maximum observed concentration. T<sub>max</sub>: time of maximum observed concentration. CL/F<sub>ss</sub>: apparent clearance at steady-state. T<sub>1/2</sub>: half-life.

**Table 3.** Comparison of pharmacokinetic parameters between Korean and Caucasian

	Korean (n=16)	Caucasian (n=32) <sup>b)</sup>
AUC <sub>0-24h,ss</sub> (ng/mL*h)	8763.6	11143.0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1620.1	1697.1
T <sub>max</sub> (h)	1.2	1.9
CL/F/WT <sub>ss</sub> (L/h/70 kg)	14.1	8.3

Data are presented as mean.

현 정도의 개인간 차이가 비교적 크다는 것을 고려하였을 때,<sup>12)</sup> 이러한 큰 개인간 차이의 원인은 eplerenone의 주 대사 효소인 CYP3A4의 활성 차이 때문이라고 추정된다.

건강한 한국인에서 얻어진 eplerenone의 약동학적 파라미터를 기존 서양인을 대상으로 한 연구<sup>5)</sup>와 비교해 보면 다음과 같다(Table 3). 최고 혈중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)의 경우 한국인에서는 평균 1.2시간으로 서양인의 1.9시간과 크게 차이를 보이지 않았다. 최고혈장 농도의 경우 큰 차이를 보이지 않지만, 평균 AUC<sub>0-24h,ss</sub>는 서양인의 78.6 % 였으며, 평균 CL/F<sub>ss</sub>/WT<sub>ss</sub>의 경우 서양인의 156.6 %였다. 서양인과의 이러한 차이는 연구에 참여한 피험자의 나이(한국인 평균 나이 23.2세, 서양인 평균 나이 52.9세), 신장 및 체중의 차이에서 비롯되었을 가능성이 있다. AUC<sub>0-24h,ss</sub>의 경우 한국인에서 평균 22.4 % 작았지만, 체중으로 보정한 CL/F/WT<sub>ss</sub>는 56.5 % 큰 것으로 미루어 체중차에 의한 약동학적 파라미터 차이가 있을 가능성을 유추할 수 있다. Eplerenone은 주로 간에서 대사

되며, 그 중에서도 CYP3A4에 의해 대사되는데, 일본인, 한국인, 중국인, 서양인의 Cytochrome P450 유전형과 약동학적 특성의 관련성을 평가한 연구에 따르면 CYP3A4의 경우 민족간에 효소 활성도에 큰 차이가 없었다.<sup>6)</sup> 그렇다면 서양인과 한국인의 약동학적 파라미터가 차이가 나는 이유는 민족간 간대사 정도의 차이에 의한 것보다 개인적 특성(나이, 키, 몸무게 등)의 차이로 인한 것일 가능성이 더 높다고 생각된다. 추후 심부전 환자군을 대상으로 한 연구에서는 이러한 점을 참고하여 연구설계에 반영하는 것이 필요하다고 판단된다.

본 연구에서 eplerenone 반복 투여 후 보고된 모든 부작용이 치료 없이 소실된 경증의 부작용이었던 점을 통해, 한국인 건강 자원자에서 eplerenone 반복 투여 시의 내약성이 우수함을 확인하였다.

본 연구를 통해서, 한국인에서 eplerenone 100 mg 7일간 반복투여시 약동학적 특성을 평가할 수 있었으며, 내약성이 우수함을 확인하였다.

### 참고문헌

1. Lee MM, Oh BH, Park HS, Chae SC, Lee SH, Kim JJ, Ahn YG, Jung MH, Han SW, Ryu KH. Multicenter Analysis of Clinical Characteristics of the Patients with Congestive Heart Failure in Korea. *Korean Circ J*, 2003; 33(6):533-541. (Korean)
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 7th ed: *Saunders/Elsevier*, 2005:569-570.
3. Braun NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*, 1998;97(14):1411-1420.
4. Kim SK. New drugs in the treatment of heart failure. *Korean J Intern Med*, 2003;64(5):497-501.
5. Delyani JA, Rocha R, Cook CS, Tobert DS, Levin S, Roniker B, Workman DL, Sing YL, Whelihan B. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev*, 2001;19(3):185-200.
6. McMahon EG. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol*, 2001;1(2):190-196.
7. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003;348(14):1309-1321.
8. Ravis WR, Reid S, Sica DA, Tolbert DS. Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *J Clin Pharmacol*, 2005;45(7):810-821.
9. Zhang JY, Fast DM, Breau AP. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay for Eplerenone and its hydrolyzed metabolite in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003;787(2):333-344.
10. Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, Lionberger R, Makhlof F, Patel D, Schuirmann DJ, Yu LX. Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products. *Pharm Res*, 2008; 25(1):237-241.
11. Cook CS, Berry LM, Kim DH, Burton EG, Hribar JD, Zhang L. Involvement of CYP3A in the Metabolism of Eplerenone in Humans and Dogs: Differential Metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos*, 2002;30(12):1344-1351.
12. Westlind A, Löfberg L, Tindberg N, Andersson T, Ingelman-Sundberg M. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999; 259(1):201-205.
13. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng R-Y, Teng C-H, Hee B, Garrett M, Kikkawa H, Lin C-Y, Eddy SM, Dostalík J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang I-J, Shin S-G, Bleavins MR, Williams JA, Paulauskis JD, Wilner KD. Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations. *Clin Pharmacol Ther*, 2008;84(3):347-361.