

간질치료와 약물유전학

김 명 규

전남대학교 의과대학 신경과학교실

Pharmacogenetics and Antiepileptic Drugs

Myeong-Kyu Kim, M.D.

Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

현재 통용되고 있는 모든 약물의 치료효과는 정도의 차이는 있겠으나 치료대상이 되는 개체의 특성에 따라 다양하게 나타나는 것이 보통이다. 동일한 임상 양상을 보이는 개체군에게 동일한 약물을 동일한 경로를 통해서 동일한 양을 투여하더라도 그 치료효과가 일률적이지 않음은 흔히 임상에서 경험하는 일이기도 하다. 항경련 치료제의 경우를 예로 들자면, 동일한 내측두엽 간질을 보이는 환자에서 일차 선택약제인 carbamazepine을 투여할 경우 경련이 효과적으로 잘 조절되기도 하지만, 어떤 경우에는 경련조절 효과가 거의 나타나지 않기도 하고 오히려 부작용을 초래하기도 한다. 이렇듯 다양한 약물효과는 약물을 사용하는 개체의 특성, 즉 연령, 인종, 성별, 병용하는 약물과의 상호작용, 두 가지 이상 질환의 병발, 그리고 개체의 간기능, 신장기능 등에 의해 결정되는 것으로 알려져 왔지만, 최근 분자생물학의 발전과 더불어 유전적 요소의 역할에 대한 증거가 지속적으로 축적되기에 이르렀다.

약물학과 유전학이 만나 하나의 접점을 공유하게 된 시기는 1950년대의 일로 분자유전학의 태동시기와 일치한다. 그러나 당시에는 현재처럼 다양한 분자생물학적 접근이 용이하지 않았기 때문에 유전자 수준에서의 연구업적이 축적된 것은 아니었고, 몇 가지 약물에 대한 특이한 임상증상과 그 약물의 대사과정에 참여하는 효소 단백질의 이상이 인과관계를 가지고 있음이 밝혀지면서 해당 효소 단백질의 합성에 필요한 유전정보의 변이 가능성이 대두

되었다.^{1,2)} 이러한 가능성은 특정 가계 및 인종을 대상으로 한 임상경험이 축적되고 분자생물학적 접근이 가능해지면서 유전자 수준에서 검증을 거치게 되었고 비로소 약물유전학이 정립되게 되었다.^{3,4)}

이 글에서는 독자의 이해를 돕기 위해 먼저 약물유전학의 일반적인 개요에 대해서 간략히 정리하고 뒤이어 항경련 치료제의 약물유전학적 최신지견에 대해 소개하고자 한다.

약물유전학

정의

약물유전학(pharmacogenetics)이란 앞서 언급한 다양한 약물반응에 미치는 유전적 요소의 영향을 연구하는 학문이라고 정의할 수 있다. 이는 지금까지의 연구가 다양한 약물반응이 하나의 특정 유전자 변이와 연관되어 있을 것이라는 가정에 초점을 맞추어 진행되어 온 것과 무관하지 않다. 그러나 실제에 있어서는 하나 이상의 유전자 이상이 서로 상호작용을 통해 다양한 약물반응을 나타내는 결정인자로 작용한다는 사실이 알려지면서 점차로 약물유전체학(pharmacogenomics)이라는 용어가 약물유전학이라는 용어를 대체하는 추세이다. 즉 향후 전 유전체를 대상으로 한 연구(genome-wide study)가 다양한 약물반응의 기전을 이해하는 중요한 도구가 될 것이라는 전망이 용해된 용어라고 할 수 있으나, 현 상황에서 두 가지 용어가 서로 혼용되고 있다.

목적

결론부터 말하자면 약물유전학의 궁극적인 목적은 환자 개인별 특성에 맞는 맞춤형 약물치료를 구현하고자 하는

Received 20 November 2003

Accepted 20 November 2003

Corresponding author: Myeong-Kyu Kim, M.D., Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
E-Mail: mkkim@chonnam.ac.kr

데에 있다. 현재까지의 상황은 동일한 질환 또는 증상에 대해 동일한 약물을 투여함으로써 발생하는 예기치 않았던 치료효과 이외의 상황, 즉 치료효과의 감소 또는 부작용 등에 대해서는 흔히 환자의 체질적 요소로 치부되었다. 따라서 약물로 인한 새로운 질병상태가 필연적으로 초래하는 의료비용의 상승 뿐 아니라 때로는 환자의 삶의 질 또는 생명을 위협하는 치명적인 결과에 대해서는 치료자 및 환자 모두 관용적인 입장을 취해 온 것도 사실이다. 이러한 상황에서 약물유전학적 접근을 통해 특정 환자의 특정 약물에 대한 반응을 미리 예측하고 가장 적절한 약물을 취사선택함으로써 보다 적극적인 의미에서의 약물치료를 실현하고자 하는 것이 약물유전학이 지닌 최고의 가치라고 할 수 있다.

연구기제

약물유전학적 연구에 주로 사용되는 방법은 인간 유전체 내에 존재하는 유전자 변이(genetic variation)와 약물반응의 상호 연관성을 확인하는 것이다. 유전자 변이는 대개 단일염기변이(single nucleotide polymorphism; 이하 SNP)의 형태로 존재하는데, 인간 유전체 사업(human genome project)이 완결되면서 약 1,400,000개의 SNP가 발견되었다.⁵⁾ 이중 약 60,000 개의 SNP가 단백질 합성의 유전정보를 함유하고 있는 소위 coding region에 분포하는 것으로 알려져 있는데, 이들 중 일부는 이미 약물의 대사과정이나 약물반응과의 연관성이 밝혀져 실제 임상에서 활용되고 있다.⁶⁻⁹⁾

특정 약물이 일단 체내로 들어오게 되면 흡수, 작용점 예로의 분포, 그리고 대사과정을 통해 생성된 대사물질이 체외로 방출되는 과정을 거치게 되는데, 하나 하나의 과정에는 많은 단백질(약물운반체, 수용체, 및 각종 대사효소 등)이 관여한다.^{10,11)} 이 모든 과정이 약물유전학 연구의 잠재적인 대상이 되며, 지금까지는 약물의 대사과정에 관여하는 각종 효소가 주된 목표점이었다. 그러나 약물의 작용점(target)이 되는 수용체(receptor)나 약물의 분포 및 배출에 관여하는 약물운반체(drug transporter)로까지 연구 영역이 확장되고 있다.^{3,6-8,12)}

약물 대사과정에 관여하는 각종 효소에 대한 약물유전학적 접근

약물이 대사과정을 거치게 되면 배출이 용이한 수용성 대사산물로 분해되거나, 전구물질이 치료활성물질로 변환되거나, 아니면 독성 대사산물을 형성하게 된다. 따라서 대사에 관여하는 효소 유전자의 변이로 인해 효소 단백질

의 구조적 이상이 초래되면, 치료활성물질 및 독성 대사산물이 체내에 축적되거나 또는 치료활성물질로 변환되지 못하게 되어 약물반응의 다양성이 초래된다. 인간에게는 약 30여 종의 약물대사효소가 존재하며 이 모두가 유전자 변이를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.^{6,13)} 대표적인 예로 cytochrome P-450 계열 효소의 유전자 변이에 의해 활성이 감소되거나 아예 활성이 전혀 없는 효소가 생성되면 기질이 되는 약물이 대사되지 않으므로써 약물의 효과가 증가되어 예기치 못한 부작용을 초래하게 된다.^{4,14)}

약물운반체에 대한 약물유전학적 접근

약물운반체 단백질은 체내에서 약물의 흡수, 분포 및 배출을 조절하는 데에 있어서 중요한 역할을 담당한다. 특히 ATP 의존적으로 각종 약물을 세포 외로 운반하여 소변이나 담즙 또는 장관 내로 배출시키는 기능을 가진 P-glycoprotein에 대한 연구가 가장 활발하다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 혈뇌장벽(BBB)에서 P-glycoprotein이 과발현(overexpression)되면 뇌신경세포 내에 약물이 축적되는 것을 제한시킴으로써 신경계 약물의 치료효과를 감소시키는 작용을 나타낸다.^{15,16,18)} P-glycoprotein 합성에 관여하는 유전정보는 *ABCB1(MDR1)* 유전자에 간직되어 있으며, 실제로 2가지 종류의 *ABCB1* 유전자 변이(SNP)가 항경련 치료제를 비롯한 다양한 약물에 대한 내성과 연관되어 있음이 증명되었다.¹⁹⁾

약물 수용체에 대한 약물유전학적 접근

약물 대사효소나 운반체 단백질 유전자 변이가 약물동력학(pharmacokinetics)적인 기전에 의해 혈중 약물농도의 변화를 초래하여 다양한 약물반응을 유도하는 반면, 특정 약물의 작용점이 되는 수용체의 유전자 변이는 약물역동학(pharmacodynamics)적인 기전에 의해 신호전달체계를 교란시켜 다양한 약물반응을 이끌어 낸다. 예로써 beta2-adrenoreceptor 합성에 관여하는 *ADRB2* 유전자에서는 적어도 13가지 이상의 SNP가 다양한 약물반응과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 수용체의 발현정도를 조절함으로써 특정 약물의 치료효과에 영향을 미친다.^{20,21)}

간질치료와 약물유전학

잘 알려져 있다시피 간질환자의 약 30%는 적절한 항경련제의 투여에도 불구하고 경련이 지속되는 이른바 약

물 불용성 간질을 보인다. 지금까지의 연구결과로는 간질의 발생시기, 치료 전 경련의 횟수, 열성경련의 과거력, 경련의 양상, 뇌병변, 대뇌 피질 이형성 등이 약물 불용성 간질의 위험인자로 알려져 있으나 그 근본적인 기전에 대해서는 알려진 바가 없다. 하지만 실제 임상에서 동일한 조건을 보유한 두 환자의 동일 약물에 대한 반응이 현격한 차이를 보이는 경우가 적지 않다는 사실은 약물반응에 관여하는 유전적 인자의 가능성을 시사하기에 충분하다.

한 가지 항경련제에 치료반응을 보이지 않는 환자의 대부분은 작용기전이 서로 다른 서너 가지의 항경련제를 병합 투여함에도 여전히 경련이 조절되지 않는 특성을 나타낸다고 알려져 있다.²²⁾ 따라서 약물 불용성 간질의 발생에 기여하는 유전적 인자가 각각의 개별적인 항경련제의 반응에 특이적인 영향을 미친다기보다는 다수의 약물에 공통적인 기전에 관여한다고 생각하는 것이 타당하다. 이러한 관점에서 뇌혈관 장벽에 존재하는 multidrug transporter(이하 MDT)나 항경련제의 공통적인 대사과정에 관여하는 대사효소가 약물 불용성 간질 관련 약물유전학의 우선적인 연구대상이 되었다.

혈뇌장벽 및 혈뇌척수액장벽에 존재하는 약물운반체

대부분의 항경련제는 지용성으로서 혈뇌장벽이나 혈뇌척수액 장벽을 쉽게 투과할 수 있다. 그러나 valproate의 경우 정상적인 pH에서 지용성이 매우 낮기 때문에 이론상으로는 단순 확산법에 의해 뇌 장벽들을 투과할 수 없음에도 불구하고 실제에서는 매우 빠른 투과율을 나타낸다.²³⁾ 이러한 현상은 혈뇌장벽의 일부인 뇌모세혈관 내 피세포나 혈뇌척수액 장벽의 일부인 맥락층의 상피세포에 존재하는 P-glycoprotein 및 MRP(multidrug resistance-associated protein)와 같은 ATP 의존성 MDT의 역할로 인해 가능하다.²⁴⁾ Valproate 뿐만 아니라 phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, felbamate 및 phenobarbital 등도 단순 확산법과 더불어 MDT에 의해 뇌장벽을 넘나드는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾

P-glycoprotein이나 MRP는 중추신경계의 세포외액(ECF)이나 각종 세포 내에 잔류하고 있는 약물을 혈관 내로 배출시킴으로써 중추 신경계에 약물이 축적되는 것을 제한하는 일종의 능동적인 방어기전으로 작용한다.^{25,26)} 따라서 반복되는 경련으로 인해 이러한 MDT가 지나치게 많이 발현되면 항경련제의 중추 신경계 잔류를 제한하게 되고 약물효과를 경감시키게 된다.¹⁹⁾

정상 뇌조직에서의 MDR1(multidrug-resistance gene-1 P-glycoprotein; also known as ABCB1) 및

MRP1(multidrug resistance-associated protein 1; also known as ABCC1)의 분포는 뇌혈관 근처, 엄밀히 구분하자면 뇌혈관 내막 및 맥락층의 상피세포에 국한된다. 그러나 약물 불용성 간질의 주된 병리소견으로 알려져 있는 hippocampal sclerosis, cortical dysplasia 및 dysembryoplastic neuroepithelial tumor 등의 조직에서는 신경세포 및 교세포에 MDR1 및 MRP1의 발현이 증가되어 있음이 알려져 있다.^{27,28)} 따라서 약물 불용성 간질과 MDT 간의 잠재적인 연관성이 제시되었고, 최근 MDR1 유전자 다형성과 약물 불용성 간질과의 연관성이 확인되기에 이르렀다. Siddiqui 등²⁹⁾은 MDR1 유전자 C3435T SNP의 CC 유전형이 정상인 또는 약물 순응성 간질환자에 비해 약물 불용성 간질 환자에게서 훨씬 많이 나타남을 관찰하고 CC 유전형이 MDR1의 과발현과 관련이 있음을 시사하였다. 물론 이 결과만으로 MDR1 유전자 C3435T SNP이 약물 불용성 간질의 원인이라고 단정지을 수는 없으나 최소한 C3435T SNP 근처에 약물 불용성 간질의 원인이 되는 유전자 변이가 존재할 가능성은 높다고 할 수 있다.

항경련제의 대사과정에 관련된 효소

Cytochrome P-450(CYP) 효소는 약물의 대사과정 중 산화, 환원 및 가수분해 과정에 관여하는 중요한 약물 대사효소이다.⁴⁾ 그 중 항경련제의 대사에 관여하는 것으로 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4가 있다.

Phenytoin은 간에서 주로 CYP2C9에 의해 대사되며 CYP2C9 유전자 변이가 존재할 경우 phenytoin의 대사 속도가 현저히 느려진다. 따라서 같은 용량의 phenytoin을 투여하였을 때 정상인에 비해 혈중 농도가 현저히 높아지게 된다. CYP2C19도 phenytoin의 대사에 관여하며 역시 유전자 변이에 의해 약물 대사속도가 느려지는 특성을 보인다.^{30,31)}

Carbamazepine은 CYP3A4에 의해 대사되지만 아직까지 CYP3A4 유전자 변이와 대사 이상의 연관성은 증명되지 않았다.^{32,33)}

항경련제와 수용체 유전자 변이

상염색체 우성 야간 전두엽 간질(ADNFLE)은 acetylcholine receptor(ACR)의 유전자 변이에 의해 발생한다. ACR 유전자 변이는 ACR의 활성을 감소 또는 아예 소멸시키는 소위 기능소멸성(loss-of-function) 변이인데, 실험 결과 ACR 유전자 변이를 가진 세포의 carbamazepine에 대한 전기생리학적 반응이 정상 세포보다 훨씬 강한

것으로 나타났다.³⁴⁾ 이러한 소견은 ADNFLE 환자가 carbamazepine 투여에 의해 경련 조절이 용이하게 달성되는 일반적인 현상에 대한 이론적인 근거이며, 항경련제 수용체 유전자 변이와 약물반응의 연관성에 대한 실험적 증거라고 할 수 있다.

항경련제 과민성 증후군과 Epoxide hydrolase

대부분의 방향족 계열의 항경련제는 매우 심각한 과민성 증후군을 초래할 수 있다.³⁵⁻³⁹⁾ 그 빈도가 전체 환자의 2~16%라는 사실에서 알 수 있듯이 환자 개개인의 특성의 차이가 발병의 주된 기전이라는 점은 자명하다. 방향족 항경련제의 독성 대사산물인 arene oxide를 해독하는데 주된 역할을 하는 epoxide hydrolase의 유전자 변이가 항경련제 과민성 증후군을 초래할 가능성을 제시한 최근의 임상적 보고⁴⁰⁾는 그러한 환자 개개인의 차이가 유전적으로 결정될 수 있음을 시사한다.

약물유전학적 연구 결과의 임상적 적용

약물 불응성 간질과 MDT 유전자 변이의 연관성은 MDT 억제제가 과연 약물 불응성 간질의 해결책이 될 수 있는가라는 의문을 제기하였다. 지금까지 다양한 종류의 MDR1 및 MRP1 억제제가 여러 질환에서의 가능성을 인정받았으나,⁴¹⁻⁴³⁾ 약물 불응성 간질 환자에서는 verapamil, nifedipine, diltiazem과 같은 칼슘 이온통로 차단제가 임상적인 효능을 인정받았다.⁴⁴⁾ 그러나 verapamil과 diltiazem은 carbamazepine의 혈중 농도를 지나치게 상승시키는 단점으로 인해 원하지 않는 신경독성을 초래할 수 있다는 점에서 nifedipine의 역할에 기대가 모아지고 있다. 최종적인 결론에 도달하기 위해서는 아직 시간이 필요한 시점이지만 간질치료의 미래를 밝히는 청신호임에는 틀림이 없다.

약물 불응성 간질과 MDT 유전자 변이의 연관성은 새로운 항경련제 개발에 있어서도 매우 중요한 단서를 제공하였다. 즉 MDT에 의해 운반되지 않는 항경련제를 개발함으로써 MDT 과발현에 의한 약물 불응성을 최소화시키자는 것으로 이러한 원리는 이미 제약산업에 적용이 되고 있다.

Cytochrome P-450 효소 유전자 변이의 특정 유전형이 특정 항경련제 대사속도와 연관되어 있다는 사실은 임상적으로 매우 유용하게 이용될 수 있다. 즉 항경련제 선택 전 환자 개개인의 약물유전학적 정보를 미리 획득하여 약물의 선택 및 용량의 조절을 개별화할 수 있다. 예를 들어 CYP2C9 유전자 변이를 지니고 있는 환자라면

phenytoin의 사용을 자제하거나 또는 보통의 경우보다 용량을 낮추어 사용할 수 있게 되는 것이다.

지금까지의 연구결과는 미미하나 항경련제 수용체 유전자 변이 및 약물 과민성 증후군의 원인 유전자 변이에 대한 업적이 축적된다면 항경련제 치료효과를 증대시킬 수 있을 뿐만 아니라 예기치 않은 심각한 항경련제 부작용의 발생을 획기적으로 줄일 수 있을 것으로 전망된다.

REFERENCES

1. Kalow W. Perspectives in pharmacogenetics. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:77-80.
2. Kalow W. Pharmacogenetics in perspective. *Drug Metab Dispos* 2001;29:468-70.
3. Johnson JA. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy through genetics. *TRENDS in Genetics* 2003;19:660-6.
4. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-37.
5. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928-33.
6. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
7. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;2:9-39.
8. McLeod HL, Evans WE. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41:101-21.
9. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-14.
10. Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3-29.
11. Ross EM, Kenakin TP. Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:31-43.
12. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-71.
13. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:342-9.
14. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383-91.
15. Borst P, Evans R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1295-302.
16. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, et al. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96: 3900-5.
17. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, et al. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human

- tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7735-8.
18. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, *et al.* P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996;97:2517-24.
 19. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:7-14.
 20. Liggett SB. Beta (2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S197-S201.
 21. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, *et al.* Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10483-8.
 22. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999;34:109-22.
 23. Loscher W, Frey HH. Kinetics of penetration of common antiepileptic drugs into cerebro-spinal fluid. *Epilepsia* 1984;25:346-52.
 24. Frey HH, Loscher W. Distribution of valproate across the interface between blood and cerebrospinal fluid. *Neuropharmacology* 1978; 17:637-42.
 25. Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:69-74.
 26. Spector R. Drug transport in the mammalian central nervous system: multiple complex systems. A critical analysis and commentary. *Pharmacology* 2000;60:58-73.
 27. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol* 1993 Jul;3(3):283-95.
 28. Semah F, Picot MC, Adam C, *et al.* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
 29. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, *et al.* Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348:1442-8.
 30. Odani A, Hashimoto Y, Otsuki Y, *et al.* Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:287-92.
 31. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, *et al.* The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 1998; 39:1317-23.
 32. Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJ, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:82-91.
 33. Sata F, Sapone A, Elizondo G, *et al.* CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:48-56.
 34. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999;40: 1198-209.
 35. Chadwick D, Shaw MD, Foy P, Rawlins MD, Turnbull DM. Serum anticonvulsant concentrations and the risk of drug induced skin eruptions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:642-4.
 36. Richens A, Davidson DL, Carlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
 37. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345:476-9.
 38. Kramlinger KG, Phillips KA, Post RM. Rash complicating carbamazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:408-13.
 39. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-71.
 40. Klassen BD, Sadler RM. Induction of hypersensitivity to a previously tolerated antiepileptic drug by a second antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001;42:433-5.
 41. Tan B, Piwnicka-Worms D, Ratner L. Multidrug resistance transporters and modulation. *Curr Opin Oncol* 2000;12:450-8.
 42. Sun H, Johnson DR, Finch RA, Sartorelli AC, Miller DW, Elmquist WF. Transport of fluorescein in MDCKII-MRP1 transfected cells and mrp1-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:863-9.
 43. Potschka H, Loscher W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia* 2001;42:1231-40.
 44. Loscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994;17:95-134.