

グレープフルーツ果肉部分摂取時によるジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬
ニフェジピン及びニソルジピンの薬物動態への影響

大谷道輝,^a 川端志津,^a 假家 悟,^a 内野克喜,^a 伊藤 敬,^b
小瀧 一,^c 粉山邦男,^d 森川亜紀,^d 瀬尾 巖,^e 西田紀子^e

**Effect of Grapefruit Pulp on the Pharmacokinetics of the Dihydropyridine
Calcium Antagonists Nifedipine and Nisoldipine**

Michiteru OHTANI,^a Shizu KAWABATA,^a Satoru KARIYA,^a Katsuyoshi UCHINO,^a
Kei ITOU,^b Hajime KOTAKI,^c Kunio KASUYAMA,^d Aki MORIKAWA,^d
Isao SEO,^e and Noriko NISHIDA^e

Department of Hospital Pharmacy^a and Cardiology,^b Tokyo Postal Services Agency Hospital
Department of Pharmacy,^c The Research Hospital, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, Japan Medical Clinical Research Corporation,^d
and Ibaraki Environment Technical Center^e

(Received November 8, 2001; Accepted February 18, 2002)

The effect of the intake of 200 g of grapefruit pulp (corresponding to one grapefruit) on the pharmacokinetics of the calcium antagonists nifedipine (NF) and nisoldipine (NS) were investigated in 8 healthy Japanese male volunteers. A crossover design was used for the study: group I did not ingest any grapefruit (control group); group II ingested grapefruit 1 h after drug administration; and group III ingested grapefruit 1 h before drug administration. The intake of grapefruit pulp increased the plasma concentrations of both NF and NS, an effect that has previously been reported with grapefruit juice. The increase was most marked when grapefruit was eaten before drug administration. For both NF and NS, subjects who ingested grapefruit 1 h before drug administration exhibited a greater C_{max} and AUC_{0-24} than did subjects in the control group. For NF, the C_{max} was 1.4 times higher and the AUC_{0-24} 1.3 times larger in group III than in group I. For NS, the C_{max} was 1.5 times higher and the AUC_{0-24} 1.3 times larger in group III than in group I. The increase in the AUC_{0-24} was significant for both drugs ($p < 0.05$). The finding that the ratios of C_{max} and AUC_{0-24} for unchanged drug and metabolites did not vary greatly among the three groups for either drug suggests that the increase in serum concentration produced by grapefruit intake may be due to other factors than an inhibitory effect on drug metabolism. Also, the increases in C_{max} and AUC_{0-24} of NS produced by grapefruit intake were smaller than those produced by grapefruit juice intake, indicating that grapefruit pulp and juice have different effects on the pharmacokinetics.

Key words—grapefruit; nifedipine; nisoldipine; interaction; pharmacokinetics

緒 言

グレープフルーツ (GF) ジュースが、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬,¹⁻⁷⁾ シクロスポリン,⁸⁾ テルフェナジン,⁹⁾ ミダゾラム¹⁰⁾などと併用するとチトクローム P-450 (CYP)3A4 による代謝や P-糖蛋白による排出の阻害などにより、これら薬物の血中濃度の上昇や AUC の増大をもたらすことが報告され

ている。この作用機序に関しては、十分に解明されていないが、GF ジュースに含まれるフラボノイドが CYP3A4 を阻害することがヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験で認められている。このフラボノイドについては naringin, naringenin, quercetin などが *in vitro* での阻害作用があることが報告されたが、最近ではフラボノイド類や各種のフラノクマリン誘導体が同定され、阻害物質は 6'7' dihydroxybergamottin (DHB), bergamottin, 及びそれらの dimer であるとの見解が強いが一定した見解は得られていない。¹¹⁻¹³⁾

^{a)}東京通信病院薬剤部, ^{b)}東京通信病院循環器科, ^{c)}東京大学医科学研究所附属病院薬剤部, ^{d)}日本医学臨床検査研究所, ^{e)}茨城環境技術センター

一方、これらの GF と薬物の相互作用については、GF ジュースとの関連性についての報告が大部分であり、果実としての GF との相互作用についての報告¹⁴⁾はフェロジピンに関するものしかない。しかし、実生活においては GF はデザートとして入院患者への病院食として提供されることも多く、GF の果肉部分の摂取による薬物の体内動態への影響の検討が必要であると思われる。

そこで、本研究では GF 果肉部の摂取が Ca 拮抗薬ニフェジピン (NF) 及びニソルジピン (NS) の薬物動態にどの程度の影響を及ぼすかを健常人を対象に検討した。

方 法

被験者 本試験のプロトコールは東京通信病院医療倫理委員会に提出し、承認されたものである。健常成人男子志願者 8 名の被験者 (年齢 27—38 歳平均 35.2 歳、体重 57—75 kg) はプロトコールに従って、試験の目的、方法及び薬剤等について説明を受け、十分理解のうえ各人の自由意思に基づき文書により同意した。試験開始前後に理学的所見及び血液・生化学的検査等で異常のないことを確認した。

試験薬 試験薬は NF として 20 mg を含有するアダラート L 錠 20 mg (バイエル薬品, Lot. B643) 及び NS として 10 mg を含有するバイミカード錠 10 mg (バイエル薬品, Lot. B544) を購入して用いた。

GF 試験に使用した GF は、果肉部分として 200 g 以上を確保できる標準的な大きさの、通常ホワイト系と称される市販品を選択した。GF 果肉部分の採取は薬剤投与時直前に行い、横断面に沿って 2 分割した後、小型スプーンで丁寧に果肉部のみを採取した。

無作為に選択した GF 1 個については GF 果肉中のフラボノイド類及びフラノクマリン誘導体の定量を行った。

試験方法 被験者 8 名を、A 群 3 名、B 群 3 名及び C 群 2 名の 3 群に分け、3 群 3 期クロスオーバー法により実施した。被験者に NF20 mg (アダラート L 錠 20 mg, Lot. B643) 又は NS10 mg (バイミカード錠 10 mg, Lot. B544) を以下の 3 通りの方法により投与した。

I 群：薬剤を水 200 ml とともに投与 (対照, GF

非摂取)

II 群：薬剤を水 200 ml とともに投与した 1 時間後に GF 果肉 200 g を摂取

III 群：GF 果肉 200 g を摂取した 1 時間後に、薬剤を水 200 ml とともに投与

各期とも薬剤投与は午前 9 時とし、各期の間には 1 週間以上の休薬期間を置いた。また、試験は NF 投与から先行開始し、2—4 週間の休薬期間をおいて NS の試験を開始した。

被験者には薬剤投与日の朝食は禁止とした。昼食及び夕食はそれぞれ午後 2 時頃及び午後 8 時頃を目安とし、食事の影響を考慮して全員同一の食事を摂り、水以外の摂取を避けた。翌朝の朝食は暴飲暴食を避け通常の食事習慣に従って取るようにさせた。薬剤投与日及びその翌日の投与後 24 時間目の採血終了まで、柑橘類及び水以外のアルコール飲料、柑橘果汁含有飲料、お茶等の摂取は禁止した。また、薬剤投与後あるいは GF 果肉部摂食後から血中濃度測定終了まで禁煙とした。

測定項目 各投与方法における薬物動態を検査するため、血漿中未変化体及び代謝物濃度を測定した。各期の薬剤投与前、投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 及び 24 時間目に 5 ml ずつ採血し、血液検体は採血後直ちに遮光し、速やかに遠心分離して血漿を分取して測定日まで -80°C で凍結保存した。

GF 果肉中のバイオフラボノイド類又はフラノクマリン誘導体は naringin, narirutin, DHB, bergamottin, DHB の二量体である Compound A (4-[[6-hydroxy-7-[[1-[(1-hydroxy-1-methyl)ethyl]-4methyl-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one), 及び Compound B (4-[[6-hydroxy-7-[[4-methyl-1-(1-methylethenyl)-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one) を下記の方法により測定した。

血漿中薬物濃度の測定法 NF 及びそのデヒドロ体代謝物濃度、NS 及びそのヒドロキシ体代謝物の血漿中濃度測定は以下の方法で行った。

NF はガスクロマトグラフ (GC) 法により測定した。すなわち、ヒト血漿試料 0.5 ml をトルエン 1 ml により抽出し、その有機相 1 μl を電子捕獲検出

器付き GC にスプリットレス法により注入した。キャピラリーカラムは J & W 社製 DB-1 (0.25 mmid × 30 m, 0.1 μm) を使用し、キャリアーガスはヘリウムを用い流速 3 ml/min とした。カラム温度は 160°C から 270°C まで 10°C/min. で昇温させ、検出器温度は 300°C とした。また、内標準物質にはニモジピンを用いた。本法の検出限界は 1.0 ng/ml であった。

一方、NS は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により測定した。ヒト血漿試料 0.25 ml をジクロロメタン 2 ml に抽出し、窒素ガス気流下で蒸発乾固した後、移動相 50 μl で再溶解し、その 10 μl を HPLC・タンデムマススペクトロメータに注入した。HPLC 用カラムには ODS カラム (Inertsil ODS-3, 2.1 mm × 150 mm, 5 μm) を使用した。移動相はアセトニトリル : 5 mM 酢酸アンモニウム (7 : 3) を用いて、検出は Selected Reaction Monitoring (SRM) 法により行った。また、内標準物質にはニモジピンを用いた。本法の検出限界は 20 pg/ml であった。

GF 果肉中の化学物質の測定 GF 果肉中のフラボノイドの定量は折井¹⁵⁾らの方法に準じて行った。すなわち、1 個分の果肉をミキサーで粉碎し、これにエタノール 500 ml を加え、15 分間 3000 rpm で遠心分離し、その上澄液を試料溶液とした。HPLC 用カラムには Capcell Pak SG120 (4.6 mm × 150 mm, 資生堂) を用いた。移動相はアセトニトリルと 10 mM 酢酸アンモニウム混合液 (pH 4.5) を用いて、検出波長 240 nm, 流速 1.0 ml/min, 注入量 10 μl の条件で分析を行った。

解析方法 血漿中濃度推移から NF と NS 及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータとして、ノンコンパートメントモデル解析法により、消失半減期 ($t_{1/2}$), 最高血漿中濃度 (C_{max}), および血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を算出した。また NF と NS, 及びそれぞれの代謝物の C_{max} と AUC の差の検定は対応のある t 検定で行った。いずれも危険率 5% 未満を有意とした。

結 果

NF の薬物動態に及ぼす GF 果肉摂取の影響 NF20 mg (アダラート L 錠 20 mg) を、I 群、II 群及び III 群の 3 つの投与方法により単回投与した後

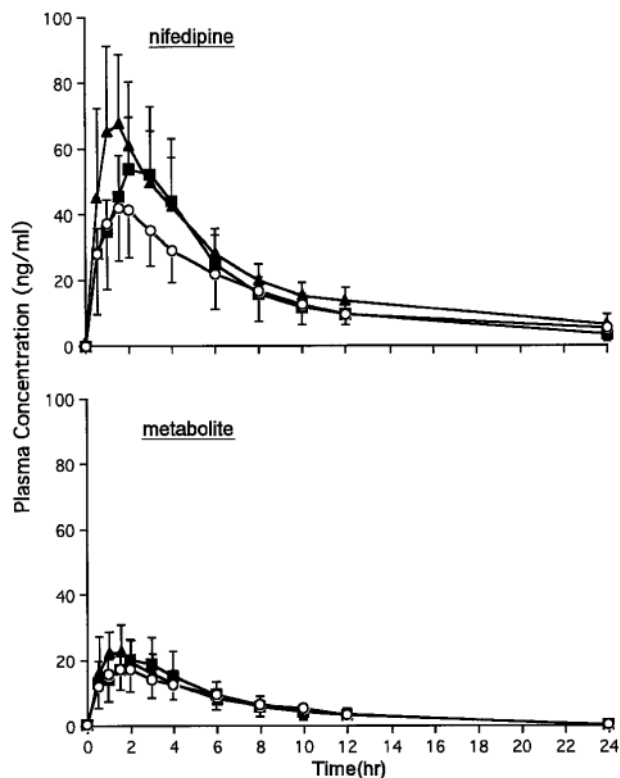


Fig. 1. Time Course of Plasma Concentration of Nifedipine and Its Metabolite after Administration of Nifedipine Tablet with, or without Grapefruit in Healthy Volunteers ($n=8$)
○: control, ■: administration nifedipine before 1 hour ingested grapefruit, ▲: administration nifedipine after 1 hour ingested grapefruit.

の NF 未変化体と代謝物 (デヒドロ体) の血漿中濃度推移を Fig. 1 に、薬物動態学的パラメータを Table 1 に示す。 t_{max} はコントロールである I 群と II 群では同じ 2.19 時間であった。 III 群では 1.13 時間とコントロールである I 群と比較して短縮したが、有意差は認められなかった。 C_{max} はコントロールである I 群の 49.81 ng/ml と比較して、II 群及び III 群ではそれぞれ 59.42 及び 70.80 ng/ml といずれも上昇した。 III 群では I 群と比較して C_{max} 及び AUC において有意差が認められた。 III 群では I 群と比較して C_{max} 及び AUC において有意差が認められた。一方、代謝物のデヒドロ体の C_{max} も I 群の 20.26 ng/ml に対してそれぞれ 21.64 及び 25.51 ng/ml と有意差はないものの上昇の傾向が認められた。未変化体と代謝物の C_{max} 及び AUC の比は 3 群において有意差は認められなかった。

NS の薬物動態に及ぼす GF 果肉摂取の影響 NS10 mg (バイミカード錠 10 mg) を、NF と同様に単回投与した際の、NS 及びその代謝物の血漿中

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Nifedipine ($n = 8$)

Dosing group	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/ml)	Nifedipine/metabolite ratio		
				C_{max}	AUC	
Nifedipine	I	2.19 ± 1.69	49.81 ± 14.10	369.50 ± 83.43	2.57 ± 0.82	3.07 ± 0.96
	II	2.19 ± 1.03	59.42 ± 18.22	409.47 ± 121.78	2.86 ± 1.03	3.15 ± 1.00
	III	1.13 ± 0.35	70.80 ± 23.05*	485.85 ± 132.53*	2.83 ± 0.95	3.66 ± 1.24
Metabolite	I	2.13 ± 1.75	20.26 ± 5.74	130.00 ± 49.67		
	II	2.00 ± 0.89	21.64 ± 6.21	137.98 ± 53.92		
	III	1.06 ± 0.42	25.51 ± 7.65	141.30 ± 47.64		

Data are mean values ± SD.

*: Significant differences were found in dosing group III compared to I by paired *t*-test ($p < 0.05$).

濃度推移を Fig. 2 に、薬物動態学的パラメータを Table 2 に示す。 t_{max} はコントロールである I 群の 1.19 時間と比較して II 群及び III 群ではそれぞれ 0.81 及び 0.75 時間と短縮したが、いずれも有意差は認められなかった。 C_{max} はコントロールである I 群の 3.21 ng/ml と比較して II 群及び III 群ではそれぞれ 3.67 及び 4.83 ng/ml といずれも上昇したが有意差は認められなかった。 III 群における AUC は I 群と比較して有意に増大した。一方、代謝物のデヒドロ体の C_{max} は I 群の 2.72 ng/ml に対してそれぞれ 3.06 及び 3.33 ng/ml と有意差はないものの上昇の傾向が認められた。未変化体とデヒドロ体の C_{max} 比及び AUC 比は 3 群において有意差は認められなかった。

GF 果肉部のバイオフィラノイド類又はフラノクマリン誘導体の定量 本試験に使用したグレープフルーツの中から 1 個を無作為に選択し、果肉の湿重量 223.21 g について定量したバイオフィラノイド類及びフラノクマリン誘導体の含量を Table 3 に示す。 naringin, narirutin, bergamottin は GF ジュース¹⁵⁾ と GF 果肉部において同等であったが、DHA, Compound A 及び B は GF ジュースと比較して GF 果肉部の多く含まれていることが分かった。特に、Compound A は GF 果肉部は GF ジュースの 8—15 倍含まれていた。

考 察

食物・嗜好品と薬物との相互作用は、体内動態、薬理効果、副作用に影響する重要な問題である。GF ジュースの服用がジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬である NF やフェロジピンの体内動態に影響を与

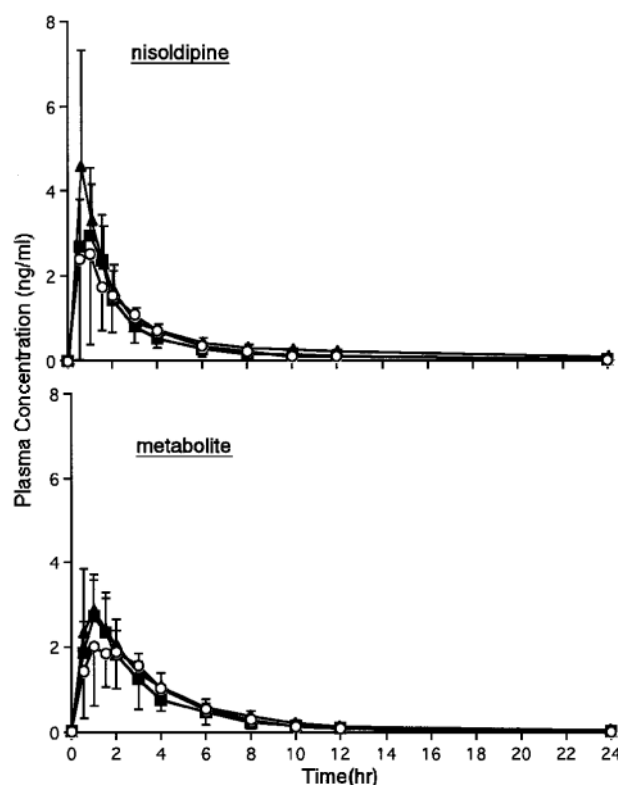


Fig. 2. Time Course of Plasma Concentration of Nisoldipine and Its Metabolite after Administration of Nisoldipine Tablet with, or without Grapefruit in Healthy Volunteers ($n = 8$)

○: control, ■: administration nisoldipine before 1 hour ingested grapefruit, ▲: administration nisoldipine after 1 hour ingested grapefruit.

えることが 1990 年に Bailey¹⁾ や Edgar²⁾ らによりはじめて報告されて以来、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、¹⁻⁷⁾ シクロスポリン、⁸⁾ テルフェナジン、⁹⁾ ミダゾラム¹⁰⁾ 等の体内動態が、GF ジュースの服用により影響を受けることが報告されている。一方、日常生活では GF をジュースとしてばかりでなく、

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Nisoldipine ($n=8$)

Dosing group	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/ml)	Nisoldipine/metabolite ratio		
				C_{max}	AUC	
Nisoldipine	I	1.19±0.80	3.21±1.79	9.19±3.78	1.16±0.39	0.97±0.31
	II	0.81±0.37	3.67±1.26	9.05±2.53	1.20±0.23	0.99±0.35
	III	0.75±0.38	4.83±2.52	11.85±3.07**	1.43±0.35	1.00±0.26
Metabolite	I	1.50±1.04	2.72±1.09	9.78±3.61		
	II	1.00±0.27	3.06±0.67	9.40±1.66		
	III	0.94±0.42	3.33±1.31	12.33±3.38		

Data are mean values±SD.

** : Significant differences were found in dosing group III compared to I by paired *t*-test ($p<0.05$).

Table 3. Indirect Quantitative Comparison of Chemical Constituents in Grapefruit (GF) Juice and GF Pulp

	GF pulp (mg/223.1 g*)	GF juice (mg/250 ml) ¹⁵⁾
Naringin	164.92	74.6~226.0
Narirutin	53.19	26.4~58.7
DHB	4.32	0.3~3.0
Bergamottin	3.95	1.2~4.2
Compound A	15.67	1.1~2.1
Compound B	1.08	0.0~0.6

* 223.1 g : pulp weight of a whole of GF.

果肉をそのまま摂取することが多いにもかかわらず、これまで GF 果肉部摂取後の薬物動態への影響については検討されてこなかった。今回の試験においては、NF20 mg を水で服用した場合 (I 群)、投与 1 時間後に GF を摂取した場合 (II 群)、投与 1 時間前に GF を摂取した場合 (III 群) の各体内動態パラメータを比較したところ、III 群では C_{max} 及び AUC が I 群と比較して約 40% 及び約 30% 大きく、有意差が認められた。

以前、同様の方法で GF ジュースによる影響を検討した報告¹⁶⁾では NF の体内動態は GF ジュースと同時に服用することにより C_{max} で約 40%、AUC で約 15% 増加した。しかし、GF ジュースと時間をずらして薬物を使用した場合には個人間の変動が大きく体内動態パラメータに差は認められないことから、NF と GF ジュースの相互作用は臨床使用上許容範囲内であるとしている。本研究では、GF 果肉部を投与 1 時間前に摂取することによって NF の C_{max} 及び AUC の有意な増加を認めた。このことは

GF をジュースよりも果肉の摂取の方が、NF の体内動態により大きく影響を及ぼすことを示唆している。

一方、NS では III 群の場合、 C_{max} 及び AUC が I 群と比較して約 50% 及び約 30% 増加し、AUC については有意差が認められた。同様の方法で NS の体内動態に与える GF ジュースの影響を検討した報告¹⁶⁾では、NS の C_{max} 及び AUC が共に約 4 倍と有意に増加しており、今回の結果と比較して増加率が大きく異なっていた。その違いの一因として、NS は初回通過効果が大きく、バイオアベイラビリティが 8.4% と NF の 50—60% に比較して低いことが考えられている。¹⁶⁾しかし、本研究の結果では GF 果肉部摂取による C_{max} 及び AUC の増加率は、NS と NF においてほとんど差はなかった。したがって、GF を果肉部の摂取とジュースの摂取では、それぞれ Ca 拮抗薬の体内動態に与える影響が異なる可能性が考えられ、GF ジュースにおいて認められているようなバイオアベイラビリティとの関係は GF 果肉部の摂取では当てはまらない可能性が示唆された。

また t_{max} は本研究では NF と NS いずれも有意差はないものの、I 群と比較して短縮された。NS やフェロジピンと GF ジュースの同時服用により、 t_{max} が有意に短縮されるが、^{4,14)}国内における NF や NS の報告^{3,16)}ではいずれも遅延することが示されている。GF ジュースや GF 果肉部摂取による Ca 拮抗薬の t_{max} への影響の作用機序については不明であるが、ブスピロンは GF ジュースの摂取により胃内容物排泄時間が延長し、 t_{max} が遅延すると考えられている。¹⁷⁾

NF 及び NS 投与と GF 果肉部摂取時間との関係については、現在までの報告と同様に GF を服用 1 時間前に摂取した III 群で C_{max} 及び AUC が最も高かった。また GF を服用 1 時間後に摂取した II 群では、NF は I 群と比較して C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 20% 及び 10% 増加した。NS は I 群と比較して C_{max} は約 15% 増加したが、AUC はほぼ同等であった。フェロジピンの報告では、24 時間前に GF ジュースを摂取しても C_{max} の有意な増加が認められている。¹⁸⁾

一方、東ら¹⁶⁾の報告では、NS と GF ジュースの併用による自覚症状発現率の増加や血糖値、脈拍数の変動は NS の C_{max} に相関していることから、服薬後 1 時間程度あければ C_{max} への影響がなくなり GF ジュースを摂取してもほとんど問題はないと報告している。本研究とこれまでの報告をあわせて考察すると、NF あるいは NS を服用している患者は GF 果肉部の摂取、特に服薬前 1 時間の GF 果肉部の摂取はより注意すべきものと考えられる。また、NF あるいは NS 服用後の GF 果肉部摂取については、服用後 1 時間は GF 果肉部の摂取を控えるほうが良いと考えられる。

GF ジュースと Ca 拮抗薬をはじめとする他の薬物との相互作用のメカニズムは、主に GF ジュースに含まれるバイオフィラボノイド類やフラノクマリン類によるジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の代謝酵素であるチトクローム P450 3A4 に対する消化管粘膜細胞内における抑制効果や P-糖蛋白質の排出トランスポーターの阻害効果などによるものと考えられている。^{11,13,19)} 本研究では、NF の場合、 C_{max} における未変化体と代謝物濃度の比率（未変化体/代謝物）は Table 2 に示すように I 群の 2.57 に対して III 群は 2.83 であり、NS では I 群の 1.16 に対して III 群は 1.43 と共に増加したものの有意差は認められなかった。この結果から、NF あるいは NS の血漿中濃度の上昇は GF 果肉部の摂取により、その代謝が阻害される以外に P-糖蛋白質による排出の阻害や吸収の変化の可能性も考えられた。

なお、今回測定した GF1 個分の果肉に含まれるバイオフィラボノイド類及びフラノクマリン誘導体の量を、市販の GF ジュース（通常量 250 ml）のそれと比較すると、Table 3 のようになる。¹⁶⁾ すなわち、GF ジュースの中の最も高い数値とほぼ同等で

あり、例え摂取果肉量を 2 分の 1 個分としたとしても、GF ジュースと同様の注意が必要なが示唆される。特にジュースと比べ Compound A と bergamottin の含有量が高い傾向が認められ、今後各フラボノイドの寄与について考慮した体内動態への影響の検討が必要である。

結論として、GF 果肉部の摂取と GF ジュースの摂取では Ca 拮抗薬の体内動態に与える影響は大きく異なることが分かった。また、投与 1 時間前の GF 果肉部の摂取は NF 及び NS の C_{max} 及び AUC を増加させることが明らかとなったことから、これらの Ca 拮抗薬を服用している患者は、GF 果肉部分を食べる場合、GF ジュースと同様の注意が必要で、特に少なくとも服薬前後 1 時間は GF 果肉部の摂取は控えるなど十分注意するべきである。

REFERENCES

- 1) Bailey D. G., Edger B., Spence J. D., Munoz C., Arnold J. M. O., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 180 (1990).
- 2) Edger B., Bailey D. G., Bergstrand R., Johnson G., Lurje L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 181 (1990).
- 3) Hashimoto Y., Kuroda T., Shimizu A., Hayakawa M., Fukuzaki H., Morimoto S., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 599-606 (1996).
- 4) Bailey D. G., Arnold J. M. O., Strong H. A., Munoz C., Spence J. D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**, 589-594 (1993).
- 5) Bailey D. G., Arnold J. M. O., Munoz C., Spence J. D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **53**, 637-642, (1993).
- 6) Takanaga H., Ohnishi A., Murakami H., Matsuo H., Higuchi S., Urae A., Irie S., Furuie H., Matsukuma K., Kimura M., Kawano K., Orii Y., Tanaka T., Sawada Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**, 201-214 (2000).
- 7) Josefsson M., Zackrisson A. L., Ahlner J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 189-193 (1996).
- 8) Hollander A., van Rooij J., Lentjes E. G., Arbouw F., van Bree J. B., Schoemaker R. C., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**, 318-324 (1995).
- 9) Rau S. E., Bend J. R., Arnold J. M. O., Tran L. T., Spence J. D., Bailey D. G., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**, 401-409 (2000).

- 10) Kupferschmidt H. H. T., Ha H. R., Ziegler W. H., Meier P. J., Krahenbuhl S., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**, 20–28 (1995).
- 11) Fukuda K., Ohta T., Oshima Y., Ohashi N., Yoshikawa M., Yamazoe Y., *Pharmacogenetics*, **7**, 391–396 (1997).
- 12) Bailey D. G., Kreeft J. H., Munoz C., Freeman D. J., Bend R. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 248–256 (1998).
- 13) Edwards D. J., Fitzsimmons M. E., Schuetz E. G., Yasuda K., Ducharme M. P., Warbasse L. H., Woster P. M., Schuetz J. D., Watkins P., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 237–244 (1999).
- 14) Bailey D. G., Dresser G. K., Kreeft J. H., Munoz C., Freeman D. J., Bend J. R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 468–477 (2000).
- 15) Orii Y., Tanigawa S., Tanaka T., Matsuki T., *Jpn. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 113–114 (1999).
- 16) Azuma J., Yamamoto I., Watase T., Seto Y., Tanaka T., Katou M., Orii Y., Tanigawa S., Yoshikawa K., Terashima S., Matsuki T., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **24**, 461–470 (1996).
- 17) Lilja J. J., Kivisto K. T., Backman J. T., Lamberg T. S., Neuvonen P. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 655–660 (1998).
- 18) Lundahl J., Regardh C. G., Edgar B., Johnsson G., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **49**, 61–67 (1995).
- 19) Fuhr U., Kummert A. L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**, 365–373 (1995).