

抗真菌剤の薬物相互作用—薬物代謝酵素に及ぼす影響—

丹羽俊朗,^{*,a} 白神歳文,^b 高木 明^a

Drug-Drug Interaction of Antifungal Drugs

Toshiro NIWA,^{*,a} Toshifumi SHIRAGA,^b and Akira TAKAGI^a

Post Marketing Product Development, Astellas Pharma Inc.,^a 3-4-7 Doshomachi, Chuo-ku, Osaka 541-8514, Japan, and Drug Metabolism Research Laboratories, Astellas Pharma Inc.,^b 1-1-8 Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo 174-8511, Japan

(Received June 24, 2005; Accepted July 25, 2005)

This article reviews the *in vitro* metabolic and the *in vivo* pharmacokinetic drug-drug interactions with antifungal drugs, including fluconazole, itraconazole, micafungin, miconazole, and voriconazole. In the *in vitro* interaction studies, the effects of antifungal drugs on specific activities of cytochrome P450s (CYPs), including CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4, in human liver microsomes are compared to predict the possibility of drug interactions *in vivo*. Fluconazole, micafungin, and voriconazole have lower inhibitory effects on CYP3A4 activities than itraconazole and miconazole, and IC₅₀ and/or K_i values against CYP2C9 and CYP2C19 activities are the lowest for miconazole, followed by voriconazole and fluconazole. In *in vivo* pharmacokinetic studies, it is well known that itraconazole is a potent clinically important inhibitor of the clearance of CYP3A4 substrates, and fluconazole and voriconazole are reported to increase the blood or plasma concentrations of not only midazolam and cyclosporine (CYP3A4 substrates) but also of phenytoin (CYP2C9 substrate) and/or omeprazole (CYP2C19/CYP3A4 substrate). On the other hand, no inhibition of CYP activities except for CYP3A4 activity by micafungin is observed *in vitro*, and the blood concentrations of cyclosporine and tacrolimus are not affected by coadministration of micafungin *in vivo*, suggesting that micafungin would not cause clinically significant interactions with drugs that are metabolized by CYPs via the inhibition of metabolism. Miconazole is a potent inhibitor of all CYPs investigated *in vitro*, although there are few detailed studies on the clinical significance of this except for CYP2C9. Therefore the differential effects of these antifungal drugs on CYP activities must be considered in the choice of antifungal drugs in patients receiving other drugs.

Key words—antifungal drug; fluconazole; itraconazole; micafungin; miconazole; voriconazole

はじめに

Fluconazole, itraconazole, micafungin, miconazole 及び voriconazole を含む抗真菌剤は、*Aspergillus* 属及び *Candida* 属による感染症に広く用いられている。アゾール系抗真菌剤である fluconazole, itraconazole, miconazole 及び voriconazole は真菌中の lanosterol を 14 α -demethylsterol に代謝させる cytochrome P450 (CYP, 14 α -sterol demethylase) を阻害することにより、細胞膜の主要な脂質成分 ergosterol の生合成を阻害する。^{1,2)} 一方、キャンディン系抗真菌剤である micafungin は 1,3- β -D-glucan synthase を阻害することにより、真菌細胞

壁の主要構成成分である 1,3- β -D-glucan 生合成を阻害する。^{3,4)}

薬物代謝酵素としての CYP は、主に肝臓、小腸等の小胞体に存在し、薬物等の多くの異物の酸化、還元、加水分解等を行う酵素であり、多くの分子種によるスーパーファミリーを形成する。⁵⁻⁷⁾ 薬物相互作用の多くは、薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程で起こることが知られているが、代謝過程における相互作用、特に CYP が関連した相互作用が最も臨床上問題となる場合が多い。⁸⁾ 医療機関においては、一般的に多剤併用治療が行われ、特に抗真菌剤を含む抗生物質はほとんどの場合、他の薬物と併用されるため、併用薬との薬物相互作用の可能性を考慮する必要がある。

本総説では、主要な抗真菌剤に関して、*in vitro* でのヒト薬物代謝酵素に対する阻害活性を同一条件

^aアステラス製薬株式会社育薬研究所 (〒541-8514 大阪市中央区道修町 3-4-7), ^b同代謝研究所 (〒174-8511 東京都板橋区小豆沢 1-1-8)
e-mail: toshiro.niwa@jp.astellas.com

で検討した結果を、既報値とともにまとめ報告されている臨床での薬物相互作用試験 (*in vivo*) 結果と比較した。なお、国内では経口剤又は静注剤としては用いられていないが、CYP3A4の典型的な阻害剤として有名な ketoconazole^{9,10} についても CYP3A4 活性に対する阻害作用を検討し、他の抗真菌剤と比較した。

1. *In vitro* での薬物代謝酵素に及ぼす影響

In vitro でのヒト CYP の各分子種に対する阻害試験に関して、われわれは既に HAB 協議会の薬物相互作用データベース研究班で開発された方法¹¹ で、経口用セフェム系抗生物質である cefixime と cefdinir 及びカルシウム拮抗剤である nilvadipine が臨床的に CYP 阻害による薬物相互作用を起こさないことを示唆する研究結果を報告している。^{12,13} 今回、われわれはヒト肝ミクロゾーム中の代表的な 6 種の CYP に対する抗真菌剤の影響を新たに開発した阻害試験方法で検討した。¹⁴⁻¹⁶ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4 の指標活性としては、それぞれ 7-ethoxyresorufin *O*-脱エチル化酵素活性、tolbutamide 水酸化酵素活性、*S*-mephenytoin 4'-水酸化酵素活性、debrisoquine 4-水酸化酵素活性、chlorzoxazone 6-水酸化酵素活性及び nifedipine 酸化酵素活性を用いた。それぞれの反応における K_m 値は 0.22, 150.8, 27.3, 83.9, 47.7 及び 12.2 μM であったため、^{17,18} *in vitro* 阻害試験における基質濃度は、 K_m 値付近となる 0.25, 200, 30, 100, 50 及び 10 μM とした。この方法を用いて、向精神薬である sulpiride がこれらの CYP 活性を阻害しないことを既に報告した。¹⁸ Table 1 に抗真菌剤についてわれわれが報告した IC_{50} 値¹⁴⁻¹⁶ を、既報¹⁹⁻²⁵ の K_i 値又は IC_{50} 値とともに示す。なお、基質濃度が K_m 値付近のときの IC_{50} 値は、拮抗阻害では K_i 値の 2 倍、非拮抗阻害では K_i 値に相当し、²⁴ IC_{50} 値の文献値は基質濃度が K_m 値付近で検討されている試験結果を引用した。

Fluconazole 及び voriconazole においては、CYP1A2, CYP2D6 及び CYP2E1 に対する阻害は認められなかったが、CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 に対して 8-30 μM の IC_{50} 値が認められ、fluconazole での IC_{50} 値は既に報告されている K_i 値とほぼ同程度であった。Itraconazole においては CYP3A4 に対しては 0.0326 μM の強い阻害が認めら

れたが、その他の CYP に対する阻害は認められないか又は 10 μM 以上と非常に弱かった。また、micafungin においても CYP3A4 以外の CYP に対する阻害は認められず、CYP3A4 に対する IC_{50} 値 (13.5 μM) も fluconazole (13.1 μM) 及び voriconazole (10.5 μM) と同程度であった。Miconazole はすべての CYP を阻害し、特に CYP3A4 及び CYP2C19 に対して強い阻害を示した (IC_{50} 値: 0.0742-0.33 μM)。典型的な CYP3A4 阻害剤である ketoconazole^{9,10} においても、 IC_{50} 値 0.0117 μM の強い阻害が認められた。Ketoconazole は CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP2D6 に対しても、 IC_{50} 値又は K_i 値が 13-28 μM の阻害を示すことが報告されており、^{9,24} miconazole は CYP2A6 及び CYP2B6 に対しても拮抗阻害することが示されている。²⁵

一方、阻害剤のうちの一部は反応性の高い中間体に活性化され、薬物代謝酵素と非可逆的に結合し、酵素を不活性化させることが知られている。²⁶ 例えば、gestodene, ethinyl estradiol のような合成ステロイドは CYP3A4 の mechanism-based inhibitor であることが報告されており、^{27,28} sorivudine は腸内細菌叢で (*E*)-5-2-bromovinyl uracil (BVU) に変換され、この BVU が dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) により、dihydro-BVU となり DPD に結合する。²⁹ これらの mechanism-based inhibitor は preincubation 時間依存性の阻害を示すため、mechanism-based inhibitor であるか否かを解明する際には、preincubation 時間の影響の有無が検討されている。^{11,24,27-37} そこで ketoconazole 以外の 5 種の抗真菌剤が mechanism-based inhibitor であるかを検討するため、preincubation の影響を検討した。多くの報告において、preincubation 時間が 1-30 分間で検討され、mechanism-based inhibitor では 5-10 分間以上の preincubation 時間で明らかな阻害率の増加が認められているため、²⁷⁻³⁷ preincubation 時間を 15 分間としたが、いずれの抗真菌剤も preincubation による阻害率の増加は認められず、mechanism-based inhibitor ではないことが示唆された。^{15,16}

最近 Sakaeda らは、CYP3A4 を阻害する薬物の多くは multidrug resistance protein 1 (MDR1, p 糖蛋白) も阻害することを報告しており、³⁸ 抗真菌剤に

Table 1. IC₅₀ and K_i Values of Antifungal Drugs against Human CYP Activities

| Antifungal drug | CYP | Reaction ^{a)} | IC ₅₀ ^{b)} (μ M) | K _i ^{c)} (μ M) | References |
|-----------------|---------|------------------------|--|---|---|
| Fluconazole | CYP1A2 | ER | NI ^{d)} | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2C9 | TB | 30.3 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | | S-WF | — | 7—9 (M) | Kunze <i>et al.</i> (1996) ¹⁹⁾ |
| | CYP2C19 | MP | 12.3 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2D6 | DB | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | | NP | NI | — | Tassaneeyakul <i>et al.</i> (1998) ²⁰⁾ |
| | CYP3A4 | NF | 13.1 | — | Sakaeda <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁾ |
| | | NF | — | 10.7 | Kaneko <i>et al.</i> (2002) ²¹⁾ |
| | | R-WF | — | 15—18 (C) | Kunze <i>et al.</i> (1996) ¹⁹⁾ |
| TFD | | — | >15 | von Moltke <i>et al.</i> (1996) ²²⁾ | |
| TFH | | — | >20 | von Moltke <i>et al.</i> (1996) ²²⁾ | |
| Itraconazole | CYP1A2 | ER | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2C9 | TB | >10 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2C19 | MP | >10 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2D6 | DB | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | | NP | NI | — | Tassaneeyakul <i>et al.</i> (1998) ²⁰⁾ |
| | CYP3A4 | NF | 0.0326 | — | Sakaeda <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁾ |
| TFD | | — | 0.275 (C) | von Moltke <i>et al.</i> (1996) ²²⁾ | |
| MD | | — | 0.0157 (C) | Isoherranen <i>et al.</i> (2004) ²³⁾ | |
| Ketoconazole | CYP1A2 | ER | 13 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | CYP2A6 | CM | >100 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | | CM | — | 24 (C) | Draper <i>et al.</i> (1997) ²⁴⁾ |
| | CYP2C9 | TB | 13 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | CYP2C19 | MP | 28 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | CYP2D6 | BF | 17 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | 90 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ |
| | | NP | >100 | — | Tassaneeyakul <i>et al.</i> (1998) ²⁰⁾ |
| | CYP3A4 | NF | 0.0117 | — | Sakaeda <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁾ |
| | | NF | — | 0.012 | Kaneko <i>et al.</i> (2002) ²¹⁾ |
| CyA | | 0.2 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ | |
| TS | | 0.2 | — | Baldwin <i>et al.</i> (1995) ⁹⁾ | |
| NF | | — | 0.015 (M) | Bourrie <i>et al.</i> (1996) ¹⁰⁾ | |
| TFD | | — | 0.037 (C) | von Moltke <i>et al.</i> (1996) ²²⁾ | |
| TFH | | — | 0.34 (C) | von Moltke <i>et al.</i> (1996) ²²⁾ | |
| Micafungin | CYP1A2 | ER | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2C9 | TB | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2C19 | MP | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2D6 | DB | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP3A4 | NF | 13.5 | — | Sakaeda <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁾ |
| NF | | — | 17.3 | Kaneko <i>et al.</i> (2002) ²¹⁾ | |

Table 1. (Continued)

| Antifungal drug | CYP | Reaction ^{a)} | IC ₅₀ ^{b)} (μM) | K _i ^{c)} (μM) | References |
|-----------------|---------|------------------------|---|---|---|
| Miconazole | CYP1A2 | ER | 2.90 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | | PN | — | 3.2 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2A6 | CM | — | 0.22 (C) | Draper <i>et al.</i> (1997) ²⁴⁾ |
| | | CM | — | 2.2 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2B6 | 7-ETC | — | 0.050 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2C9 | TB | 2.0 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | | DF | — | 1.2 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2C19 | MP | 0.33 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | | OMP | — | 0.010 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2D6 | DB | 6.46 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | | DM | — | 0.70 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | >10 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | | CZ | — | 7.3 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ |
| | | NP | — | 4 (N) | Tassaneeyakul <i>et al.</i> (1998) ²⁰⁾ |
| CYP3A4 | NF | 0.0742 | — | Sakaeda <i>et al.</i> (2005) ¹⁴⁾ | |
| | OMPS | — | 0.028 (C) | Zhang <i>et al.</i> (2002) ²⁵⁾ | |
| Voriconazole | CYP1A2 | ER | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2C9 | TB | 8.4 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2C19 | MP | 8.7 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |
| | CYP2D6 | DB | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP2E1 | CZ | NI | — | Niwa <i>et al.</i> (2005b) ¹⁶⁾ |
| | CYP3A4 | NF | 10.5 | — | Niwa <i>et al.</i> (2005a) ¹⁵⁾ |

a) ER: 7-Ethoxyresorufin *O*-deethylation, PN: phenacetin *O*-deethylation, CM: coumarin 7-hydroxylation, 7-ETC: 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin deethylation, TB: tolbutamide hydroxylation, S-WF: *S*-warfarin 7-hydroxylation, DF: diclofenac 4'-hydroxylation, MP: *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation, OMP: omeprazole 5-hydroxylation, DB: debrisoquine 4-hydroxylation, BF: bufuralol 1'-hydroxylation, DM: dextromethorphan *O*-demethylation, CZ: chlorzoxazone 6-hydroxylation, NP: 4-nitrophenol hydroxylation, MD: midazolam 1'-hydroxylation, NF: nifedipine oxidation, R-WF: *R*-warfarin 10-hydroxylation, CyA: cyclosporine oxidation, TS: testosterone 6 β -hydroxylation, TFD: terfenadine dealkylation, TFH: terfenadine hydroxylation, OMPS: omeprazole sulfoxidation. b) Inhibition was determined at substrate concentrations around the expected K_m. c) (C): Competitive inhibition, (N): non-competitive inhibition, (M): mixed-typed inhibition. d) No inhibition was observed at 10 and/or 25 μM concentrations.

ついても検討したところ、CYP3A4 阻害活性が弱い又は認められない fluconazole, micafungin 及び amphotericin B には MDR1 阻害活性は認められず、CYP3A4 阻害活性が強い抗真菌剤では、itraconazole > ketoconazole > miconazole の順に MDR1 阻害活性が認められ、CYP3A4 の IC₅₀ 値と抗真菌剤 50 μM での MDR1 の阻害効果の間には良好な相関性があることを報告した。¹⁴⁾

2. 臨床における薬物相互作用試験

現在までに抗真菌剤の薬物相互作用に関して、数多くの臨床試験が実施され総説にまとめられている。³⁹⁻⁴¹⁾ Table 2 には、健康人又は患者において主に 1 種類のみ CYP で代謝される薬物と併用し、

時間一血中濃度曲線下面積 (AUC) 等で薬物相互作用の有無を検討された臨床試験の文献報告をまとめる。⁴²⁻⁶³⁾

Phenytoin は主に CYP2C9 及び CYP2C19 により立体選択的に代謝され、それぞれ *S*-5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (*S*-*p*-HPPH) 及び *R*-*p*-HPPH が生成されるが、*S*-*p*-HPPH は *p*-HPPH の 90% 以上を占め、CYP2C9 の方が寄与が大きいことが示唆されている。^{64,65)} 一方、warfarin はラセミ体で市販されているが、*S*-warfarin の方が *R*-warfarin より抗凝固作用が数倍強く、*S*-warfarin の代謝には主に CYP2C9 が *R*-warfarin の代謝には主に CYP1A2 が関与し、CYP3A4 及び CYP2C19 も

Table 2. Drug-Drug Interaction in Clinical Study

| Antifungal drug | Dose | Interacting drug | Primary CYP | Pharmacokinetic (PK) effect ^{a)} (% of control) | | | References |
|-----------------|---|-------------------|---|---|----------------------------|------------------------|--|
| | | | | C _{max} | AUC | t _{1/2} | |
| Fluconazole | 200 mg/day, 14 days, po | Phenytoin | CYP2C9 | 228 | 175 | — | Blum <i>et al.</i> (1991) ⁴²⁾ |
| | 400 mg/day, 6 days, po | Warfarin (WF) | R-WF: CYP1A2 >CYP2C19, CYP3A4 S-WF: CYP2C9 | — | (R-WF: 208) (S-WF: 284) | R-WF: 210 S-WF: 275 | Black <i>et al.</i> (1996) ⁴³⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day, po | Midazolam | CYP3A4 | 250 | 350 | 170 | Olkkola <i>et al.</i> (1996) ⁴⁴⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day + 200 mg/day, 5 days, po | Midazolam | CYP3A4 | 170 | 360 | 210 | Olkkola <i>et al.</i> (1996) ⁴⁴⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day, po | Midazolam | CYP3A4 | (230) | (373) | (223) | Ahonen <i>et al.</i> (1997) ⁴⁵⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day, 1 h-infusion | Midazolam | CYP3A4 | (179) | (344) | (223) | Ahonen <i>et al.</i> (1997) ⁴⁵⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day + 200 mg/day, 4 days, po | Ritonavir | CYP3A4 | 115 | 112 | 98.5 | Cato III <i>et al.</i> (1997) ⁴⁶⁾ |
| | 400 mg/day, 1 day + 200 mg/day, 6 days, po [HIV-infected patients] | Saquinavir | CYP3A4 | [NI] | [NI] | [NI] | Koks <i>et al.</i> (2001) ⁴⁷⁾ |
| Itraconazole | 100 mg/day, 4 days, po | Fluvastatin | CYP2C9 | 133 | 127 | (117) | Kivisto <i>et al.</i> (1998) ⁴⁸⁾ |
| | 100 mg/day, 4 days, po | Lovastatin | CYP3A4 | 1450 LA: 1150 | >1480 LA: 1540 | — | Kivisto <i>et al.</i> (1998) ⁴⁸⁾ |
| | 200 mg/day, 4 days, po | Lovastatin | CYP3A4 | >2000 LA: 1300 | >2000 LA: 2000 | — | Neuvonen and Jalava (1996) ⁴⁹⁾ |
| | 200 mg/day, 4 day, po | Midazolam | CYP3A4 | 340 | 1080 | 280 | Olkkola <i>et al.</i> (1994) ⁵⁰⁾ |
| | 100 mg/day, 4 days, po | Midazolam | CYP3A4 | (256) | (575) | (192) | Ahonen <i>et al.</i> (1995) ⁵¹⁾ |
| | 200 mg/day, 1 day, po | Midazolam | CYP3A4 | 180 | 340 | 200 | Olkkola <i>et al.</i> (1996) ⁴⁴⁾ |
| | 200 mg/day, 6 days, po | Midazolam | CYP3A4 | 250 | 660 | 360 | Olkkola <i>et al.</i> (1996) ⁴⁴⁾ |
| | 200 mg/day, 4 day, po | Midazolam | CYP3A4 | 312 | 797 | 306 | Backman <i>et al.</i> (1998) ⁵²⁾ |
| | 200 mg/day, 4 day, po | Oxybutynin | CYP3A4 | (189) | (185) | (128) | Lukkari <i>et al.</i> (1997) ⁵³⁾ |
| | 200 mg/day, 4 day, po | Quinidine sulfate | CYP3A4 | 159 | 242 | 158 | Kaukonen <i>et al.</i> (1997) ⁵⁴⁾ |
| | 200 mg/day, 4 day, po | Triazolam | CYP3A4 | (280) | (2712) | (676) | Varhe <i>et al.</i> (1994) ⁵⁵⁾ |
| Ketoconazole | 200 mg/day, 7 days, po | Tolbutamide | CYP2C9 | — | (177) | (332) | Krishnaiah <i>et al.</i> (1994) ⁵⁶⁾ |
| | 50–200 mg/day, 4 days, po | Omeprazole | CYP2C19, CYP3A4 | (137–204) | (136–205) | (73–100) | Bottiger <i>et al.</i> (1997) ⁵⁷⁾ |
| | 400 mg/day, 4 day, po | Midazolam | CYP3A4 | 410 | 1590 | 310 | Olkkola <i>et al.</i> (1994) ⁵⁰⁾ |
| | 400 mg/day, 4 day, po | Triazolam | CYP3A4 | (307) | (2237) | (645) | Varhe <i>et al.</i> (1994) ⁵⁵⁾ |
| Micafungin | 100 mg, 1 or 5 days, 1 h-infusion | Cyclosporine | CYP3A4 | 114–115 [NI] | 113–114 [NI] | — | Townsend <i>et al.</i> (2002a) ⁵⁸⁾ |
| | 100 mg, 1 or 5 days, 1 h-infusion | Tacrolimus | CYP3A4 | [NI] | [NI] | — | Townsend <i>et al.</i> (2002b) ⁵⁹⁾ |

Table 2. (Continued)

| Antifungal drug | Dose | Interacting drug | Primary CYP | Pharmacokinetic (PK) effect ^{a)} (% of control) | | | References |
|-----------------|---|------------------|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| | | | | C _{max} | AUC | t _{1/2} | |
| Miconazole | 125 mg/day, 3 days, po | Warfarin (WF) | R-WF: CYP1A2 >CYP2C19, CYP3A4 S-WF: CYP2C9 | — | (303) (R-WR: 166) (S-WF: 472) | (279) (R-WF: 180) (S-WF: 385) | O'Reilly <i>et al.</i> (1992) ⁶⁰⁾ |
| Voriconazole | 400 mg, bid, 10 days, po | Phenytoin | CYP2C9 | 167 | 181 | — | Purkins <i>et al.</i> (2003a) ⁶¹⁾ |
| | 400 mg bid for 1 day, followed by 200 mg bid for 6 days, po | Omeprazole | CYP2C19, CYP3A4 | 220 | 380 | (180) | Jeu <i>et al.</i> (2003) ²⁾ |
| | 200 mg, bid, 7.5 days, po [Renal transplant patients] | Cyclosporine | CYP3A4 | 113 | 170 | — | Romero <i>et al.</i> (2002) ⁶²⁾ |
| | 400 mg bid for 1 day, followed by 200 mg bid for 8 days, po | Sirolimus | CYP3A4 | 556 | 1014 | — | Jeu <i>et al.</i> (2003) ²⁾ |
| | 400 mg bid for 1 day, followed by 200 mg bid, po | Tacrolimus | CYP3A4 | 220 | 320 | — | Jeu <i>et al.</i> (2003) ²⁾ |
| | 200 mg, bid, 7 days, po | Indinavir | CYP3A4 | 91.4 [NI] | 87.5 [NI] | — | Purkins <i>et al.</i> (2003b) ⁶³⁾ |

a) [NI]: No PK interaction effect, LA: lovastatin acid (Lovastatin is an inactive lactone pro-drug which is hydrolyzed to lovastatin acid.). Values in parentheses show the values calculated from the mean C_{max}, AUC, or t_{1/2} values described in the paper.

一部関与するため CYP2C9 が warfarin の主要代謝酵素であると言われている。^{66,67)} Fluconazole は主に CYP2C9 で代謝される phenytoin 及び warfarin の血漿中濃度を増加させる。^{42,43)} また、主に CYP3A4 で代謝される midazolam 及び saquinavir の血漿中濃度も増加させることが報告されているが、^{44,45,47)} 一方で ritonavir の血漿中濃度には影響しないことも報告されている。⁴⁶⁾ Voriconazole もそれぞれ主に CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝される phenytoin, omeprazole, cyclosporine, sirolimus 及び tacrolimus の血漿中濃度を増加させるが、^{2,61,62)} indinavir の血漿中濃度には影響しない。⁶³⁾ なお、Koks ら⁴⁷⁾ は HIV 感染患者において fluconazole 併用により ritonavir の薬物動態が影響されなかったことを報告し、その原因として ritonavir の CYP3A4 への親和性が高く、CYP3A4 阻害剤の影響を受けにくいためと考察している。また、indinavir も ritonavir と同程度、CYP3A4 への親和性が高いことが報告されている。^{39,68)} また、fluconazole は患者においても cyclosporine, midazolam 等

の種々の薬物の血中濃度を増加させることが知られている。⁶⁹⁻⁷¹⁾

これに対し健康人を用いた臨床試験において、micafungin は主に CYP3A4 で代謝される cyclosporine 及び tacrolimus⁷²⁾ の薬物動態パラメータに影響を及ぼさないこと、及び micafungin の薬物動態パラメータは cyclosporine 及び tacrolimus により影響を受けないことが報告されている。^{58,59)}

Itraconazole の CYP3A4 基質に対する薬物相互作用試験は数多く検討されており (Table 2),^{44,48-55)} Varhe ら⁵⁵⁾ は itraconazole (200 mg/day) の triazolam に対する阻害効果は ketoconazole (400 mg/day) と同程度であることを報告している。

3. *In vitro* 薬物代謝酵素阻害試験と *In vivo* の相互作用の比較

今回、われわれが検討した *in vitro* 薬物代謝酵素阻害試験結果及び報告値と臨床で報告されている薬物相互作用試験結果を比較した結果を Table 3 に纏める。

CYP3A4 活性に対する阻害活性は、itraconazole

Table 3. Relationship between *In vitro* Inhibition Data and *In vivo* Pharmacokinetic Data

| Antifungal drug | CYP | <i>In vitro</i> inhibition effect ^{a)} | <i>In vivo</i> pharmacokinetic inhibition effect ^{b)} |
|-----------------|---------|---|--|
| Fluconazole | CYP1A2 | — | |
| | CYP2C9 | + | + |
| | CYP2C19 | + | (+) |
| | CYP2D6 | — | |
| | CYP2E1 | — | |
| | CYP3A4 | + | —+— |
| Itraconazole | CYP1A2 | — | |
| | CYP2C9 | ± | ± |
| | CYP2C19 | ± | |
| | CYP2D6 | — | |
| | CYP2E1 | — | |
| | CYP3A4 | ≡ | +—± |
| Ketoconazole | CYP1A2 | + | |
| | CYP2C9 | + | + |
| | CYP2C19 | + | + |
| | CYP2D6 | + | |
| | CYP2E1 | ± | |
| | CYP3A4 | ≡—≡ | +—± |
| Micafungin | CYP1A2 | — | (—) |
| | CYP2C9 | — | (—) |
| | CYP2C19 | — | (—) |
| | CYP2D6 | — | (—) |
| | CYP2E1 | — | (—) |
| | CYP3A4 | + | — |
| Miconazole | CYP1A2 | ± | |
| | CYP2C9 | ± | + |
| | CYP2C19 | ≡ | |
| | CYP2D6 | ±—≡ | |
| | CYP2E1 | ±—± | |
| | CYP3A4 | ≡ | (+) |
| Voriconazole | CYP1A2 | — | |
| | CYP2C9 | ± | + |
| | CYP2C19 | ± | + |
| | CYP2D6 | — | |
| | CYP2E1 | — | |
| | CYP3A4 | + | —+— |

a) —: Inhibition is not observed at 10 and/or 25 μM concentrations, ±: Slight inhibition is observed at 10 and/or 25 μM concentrations, +: IC_{50} or K_i value is 10–50 μM , ±: IC_{50} or K_i value is 1–10 μM , ≡: IC_{50} or K_i value is 0.1–1 μM , ≡: IC_{50} or K_i value is less than 0.1 μM . b) —: No inhibition is observed, ±: AUC, C_{max} , and/or $t_{1/2}$ are increased 1.25- to 1.5-fold, +: AUC, C_{max} , and/or $t_{1/2}$ are increased 1.5- to 5-fold, ±: AUC, C_{max} , and/or $t_{1/2}$ are increased to more than 5-fold, (+): Although no clinical studies have been conducted, the inhibition is expected, (—): Although no clinical studies have been conducted, no inhibition is expected.

及び miconazole が最も強く (IC_{50} : < 0.1 μM), fluconazole, micafungin 及び voriconazole はこれらより弱い阻害活性であった (IC_{50} : 約 10 μM). Itraconazole は Table 2 に示すように臨床的にも CYP3A4 で代謝される薬物を阻害し、薬物の薬物動態パラメータを変動させることが知られているが、^{44,48–55)} その他にも、患者において併用薬の血中濃度を増加させることが数多く報告されている。⁷³⁾

一方 micafungin は *in vitro* 試験において CYP3A4 活性を 10 μM 付近の IC_{50} 又は K_i 値で阻害したが、^{14,21)} 臨床試験においては、主に CYP3A4 で代謝される cyclosporine 及び tacrolimus⁷²⁾ の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。^{58,59)} CYP3A4 以外の CYP で代謝される薬物との相互作用を検討した臨床試験は報告されていないが、*in vitro* 試験では 10 μM の濃度において、CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示さなかったことより、臨床において CYP3A4 以外で代謝される薬物に対しても薬物相互作用を起こさないことが示唆された。

Fluconazole は 1 日の投与量が 200 mg 以上のときに、CYP3A4 の基質である midazolam 及び saquinavir⁷⁾ の血中濃度を上昇させることが報告されている。^{44,45,47)} さらに、voriconazole は cyclosporine, sirolimus 及び tacrolimus の血中濃度を増加させるが、^{2,62)} 上記のように、micafungin は tacrolimus 及び cyclosporine の血中濃度に影響を及ぼさないことが報告されている。^{58,59)} Table 4 に健康成人における 5 種の抗真菌剤の薬物動態パラメータ及び蛋白結合率を纏める。^{2,69,73–80)} Micafungin は静脈内持続投与とされるのに対し、fluconazole 及び voriconazole は静脈内持続投与に加え経口投与も行われており、薬物相互作用は主に経口投与時に認められている。^{2,42–47,61,62)} また、蛋白結合率も各抗真菌剤間で大きく異なっている。したがって、fluconazole 及び voriconazole は、micafungin とは投与経路、蛋白結合率等が異なることにより、肝臓 (及び消化管) で薬物相互作用を起こす濃度に達したためと推察される。

CYP2C9 及び CYP2C19 活性に対する IC_{50} 値は miconazole が最も低く (0.33–2.0 μM), voriconazole 及び fluconazole ではそれぞれ 8.4–8.7 μM 及び 12.3–30.3 μM であり、itraconazole では 10 μM

Table 4. Pharmacokinetic Parameters of Antifungal Drugs in Healthy Volunteers

| Antifungal drug | Dose (mg) | C _{max} | | Protein binding (%) | References |
|-----------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------------------|---|
| | | ($\mu\text{g/ml}$) | (μM) | | |
| Fluconazole | 100(po) | 1.88 | 6.1 | 11—12 | Debruyne and Ryckelynck (1993) ⁶⁹⁾ |
| Itraconazole | 200(po) | 2.156 | 3.1 | 99.8 | Grant and Clissold (1989) ⁷³⁾ Oguchi <i>et al.</i> (1991) ⁷⁴⁾ |
| Ketoconazole | 400(po) | 6.50 | 12.2 | 91—93 | Van Tyle (1984) ⁷⁵⁾ |
| Micafungin | 150(1 h-infusion) | 14.30 | 11.3 | 99.8 | Azuma <i>et al.</i> (2002) ⁷⁶⁾ Yamato <i>et al.</i> (2002) ⁷⁷⁾ |
| Miconazole | 400(1 h-infusion) | 1.6 | 3.8 | 90 | Uchida and Yamaguchi (1984) ⁷⁸⁾ Stevens <i>et al.</i> (1976) ⁷⁹⁾ |
| Voriconazole | 200/400 (po, bid) | 1.89/5.27 | 5.4/15.1 | 58 | Jeu <i>et al.</i> (2003) ²⁾ Pearson <i>et al.</i> (2003) ⁸⁰⁾ |

以上と推察された (Table 1). Miconazole での CYP2C9 及び CYP2C19 活性に対する IC₅₀ 値は CYP3A4 活性の場合より高かったが, fluconazole 及び voriconazole での CYP2C9 及び CYP2C19 活性に対する IC₅₀ 値は CYP3A4 と同程度であった。したがって, fluconazole 及び voriconazole は, CYP3A4 と同様, CYP2C9 又は CYP2C19 で代謝される併用薬と薬物相互作用を起こす可能性がある と推察された。実際に fluconazole は主に CYP2C9 で代謝される phenytoin 及び S-warfarin^{64-67,72)} の血漿中濃度を上昇させ,^{42,43)} voriconazole は phenytoin 及び主に CYP2C19 と CYP3A4 で代謝される omeprazole^{7,72)} の血漿中濃度を増加させることが報告されている。^{2,61)} 一方, *in vitro* 薬物相互作用試験において, miconazole は CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 を含む検討したすべてのヒト肝臓 CYP に対して最も強い阻害活性を示し, Zhang ら²⁵⁾ も miconazole が主要 CYP に対し拮抗阻害を示し, K_i 値は 0.01—7.3 μM であったことを報告している。臨床試験においても, miconazole は warfarin の血漿中濃度を増加させ, 特に CYP2C9 で代謝される S-warfarin の方がその影響が大きい。⁶⁰⁾ Miconazole を CYP3A4 の基質と併用したときの薬物相互作用を検討した臨床試験の報告はないが,⁴⁰⁾ 肺移植患者において cyclosporine の血中濃度を増加させることが報告されている。⁸¹⁾

以上, 抗真菌剤の臨床での薬物相互作用を *in vitro* での薬物代謝酵素との相互作用の観点で考察したが, 抗真菌剤を使用する際には, 各抗真菌剤の薬物相互作用に関する特性に留意して選択すること

が重要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) Hitchcock C. A., Dickinson K., Brown S. B., Evans E. G., Adams D. J., *Biochem. J.*, **266**, 475–480 (1990).
- 2) Jeu L., Piacenti F. J., Lyakhovetskiy A. G., Fung H. B., *Clin. Ther.*, **25**, 1321–1381 (2003).
- 3) Yamaguchi H., Nishiyama Y., Uchida K., Hatano K., Morishita Y., Nakai T., Ikeda F., Mutoh S., *Jpn. J. Chemother.*, **50** (Suppl. 1), 20–29 (2002).
- 4) Fromtling R. A., *Drugs Today*, **33**, 245–257 (2002).
- 5) Gonzalez F. J., *Pharmacol. Ther.*, **45**, 1–38 (1990).
- 6) Guengerich F. P., *FASEB J.*, **6**, 745–748 (1992).
- 7) Rendic S., *Drug Metab. Rev.*, **34**, 83–448 (2002).
- 8) Ito K., Iwakubo T., Kanamitsu S., Ueda K., Suzuki H., Sugiyama Y., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 387–411 (1998).
- 9) Baldwin S. J., Bloomer J. C., Smith G. J., Ayrton A. D., Clarke S. E., Chenery R. J., *Xenobiotica*, **25**, 261–270 (1995).
- 10) Bourrie M., Meunier V., Berger Y., Fabre G., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 321–332 (1996).
- 11) Ikeda T., Nishimura K., Taniguchi T., Yoshimura T., Hata T., Kashiya E., Kudo S., Miyamoto G., Kobayashi H., Kobayashi

- S., Okazaki O., Hokusui H., Aoyama E., Yoshimura Y., Yamada Y., Yoshikawa M., Otsuka M., Niwa T., Kagayama A., Suzuki S., Satoh T., *Xenobio. Metab. Dispos.*, **16**, 115–126 (2001).
- 12) Niwa T., Shiraga T., Hashimoto T., Kagayama A., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 97–99 (2004).
- 13) Niwa T., Shiraga T., Hashimoto T., Kagayama A., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 415–417 (2004).
- 14) Sakaeda T., Iwaki K., Kakumoto M., Nishikawa M., Niwa T., Jin J., Nakamura T., Nishiguchi K., Okamura N., Okumura K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 759–764 (2005).
- 15) Niwa T., Shiraga T., Takagi A., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1805–1808 (2005).
- 16) Niwa T., Inoue-Yamamoto S., Shiraga T., Takagi A., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1813–1816 (2005).
- 17) Niwa T., Shiraga T., Yamasaki S., Ishibashi K., Ohno Y., Kagayama A., *Xenobiotica*, **33**, 717–729 (2003).
- 18) Niwa T., Inoue S., Shiraga T., Takagi A., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 188–191 (2005).
- 19) Kunze K. L., Wienkers L. C., Thummel K. E., Trager W. F., *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 414–421 (1996).
- 20) Tassaneeyakul W., Birkett D. J., Miners J. O., *Xenobiotica*, **28**, 293–301 (1998).
- 21) Kaneko H., Yamato Y., Hashimoto T., Ishii I., Shiraga T., Kawamura A., Terakawa M., Kagayama A., *Jpn. J. Chemother.*, **50** (Suppl. 1), 94–103 (2002).
- 22) von Moltke L. L., Greenblatt D. J., Schmider J., Duan S. X., Harmatz J. S., Wright C. E., Shader R. I., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **16**, 104–112 (1996).
- 23) Isoherranen N., Kunze K. L., Allen K. E., Nelson W. L., Thummel K. E., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1121–1131 (2004).
- 24) Draper A. J., Madan A., Parkinson A., *Arch. Biochem. Biophys.*, **341**, 47–61 (1997).
- 25) Zhang W., Ramamoorthy Y., Kilicarslan T., Nolte H., Tyndale R. F., Sellers E. M., *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 314–318 (2002).
- 26) Zhou S., Chan E., Lim L.Y., Boelsterli U. A., Li S. C., Wang J., Zhang Q., Huang M., Xu A., *Curr. Drug Metab.*, **5**, 415–442 (2004).
- 27) Guengerich F. P., *Chem. Res. Toxicol.*, **3**, 363–371 (1990).
- 28) Lin H.-L., Kent U. M., Hollenberg P. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **301**, 160–167 (2002).
- 29) Kanamitsu S., Ito K., Okuda H., Ogura K., Watabe T., Muro K., Sugiyama Y., *Drug Metab. Dispos.*, **28**, 467–474 (2000).
- 30) Chiba M., Nishime J. A., Lin J. H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 1527–1534 (1995).
- 31) Cai Y., Baer-Dubowska W., Ashwood-Smith M. J., Ceska O., Tachibana S., DiGiovanni J., *Chem. Res. Toxicol.*, **9**, 729–736 (1996).
- 32) LillibrIDGE J. H., Liang B. H., Kerr B. M., Webber S., Quart B., Shetty B. V., Lee C. A., *Drug Metab. Dispos.*, **26**, 609–616 (1998).
- 33) He K., Woolf T. F., Hollenberg P. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **288**, 791–797 (1999).
- 34) Khan K. K., He Y. Q., Correia M. A., Halpert J. R., *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 985–990 (2002).
- 35) O'Donnell J. P., Dalvie D. K., Kalgutkar A. S., Obach R. S., *Drug Metab. Dispos.*, **31**, 1369–1377 (2003).
- 36) Richter T., Murdter T. E., Heinkele G., Pleiss J., Tatzel S., Schwab M., Eichelbaum M., Zanger U. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **308**, 189–197 (2004).
- 37) Iwata H., Tezuka Y., Kadota S., Hiratsuka A., Watabe T., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 1351–1358 (2004).
- 38) Sakaeda T., Nakamura T., Okumura K., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1391–1400 (2002).
- 39) Albengres E., Le Louet H., Tillement J.-P., *Drug Saf.*, **18**, 83–97 (1998).
- 40) Venkatakrisnan K., von Moltke L. L., Greenblatt D. J., *Clin. Pharmacokinet.*, **38**, 111–180 (2000).
- 41) Pea F., Furlanut M., *Clin. Pharmacokinet.*, **40**, 833–868 (2001).
- 42) Blum R. A., Wilton J. H., Hilligoss D. M., Gardner M. J., Henry E. B., Harrison N. J., Schentag J. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **49**, 420–425 (1991).
- 43) Black D. J., Kunze K. L., Wienkers L. C., Gidal B. E., Seaton T. L., McDonnell N. D., Evans J. S., Bauwens J. E., Trager W. F., *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 422–428 (1996).
- 44) Olkkola K. T., Ahonen J., Neuvonen P. J., *Anesth. Analg.*, **82**, 511–516 (1996).
- 45) Ahonen J., Olkkola K. T., Neuvonen P. J.,

- Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 415–419 (1997).
- 46) Cato III A., Cao G., Hsu A., Cavanaugh J., Leonard J., Granneman R., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1104–1106 (1997).
- 47) Koks C. H. W., Crommentuyn K. M. L., Hoetelmans R. M. W., Burger D. M., Koopmans P. P., Mathot R. A. A., Mulder J. W., Meenhorst P. L., Beijnen J. H., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 631–635 (2001).
- 48) Kivisto K. T., Kantola T., Neuvonen P. J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 49–53 (1998).
- 49) Neuvonen P. J., Jalava K.-M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 54–61 (1996).
- 50) Olkkola K. T., Backman J. T., Neuvonen P. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **55**, 481–485 (1994).
- 51) Ahonen J., Olkkola K. T., Neuvonen P. J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 270–272 (1995).
- 52) Backman J. T., Kivisto K. T., Olkkola K. T., Neuvonen P. J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 53–58 (1998).
- 53) Lukkari E., Juhakoski A., Aranko K., Neuvonen P. J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 403–406 (1997).
- 54) Kaukonen K.-M., Olkkola K. T., Neuvonen P. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 510–517 (1997).
- 55) Varhe A., Olkkola K. T., Neuvonen P. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **56**, 601–607 (1994).
- 56) Krishnaiah Y. S. R., Satyanarayana S., Visweswaram D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 205–207 (1994).
- 57) Bottiger Y., Tybring G., Gotharson E., Bertilsson L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 384–391 (1997).
- 58) Townsend R., Hebert M., Wisemandle W., Bekersky I., *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 1054 (2002).
- 59) Townsend R., Hebert M., Wisemandle W., Bekersky I., *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 1055 (2002).
- 60) O'Reilly R. A., Goulart D. A., Kunze K. L., Neal J., Gibaldi M., Eddy C., Trager W. F., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**, 656–667 (1992).
- 61) Purkins L., Wood N., Ghahramani P., Love E. R., Eve M. D., Fielding A., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 37–44 (2003).
- 62) Romero A. J., Pogamp P. L., Nilsson L.-G., Wood N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**, 226–234 (2002).
- 63) Purkins L., Wood N., Kleinermans D., Love E. R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 62–68 (2003).
- 64) Bajpai M., Roskos L. K., Shen D. D., Levy R. H., *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 1401–1403 (1996).
- 65) Ieiri I., Mamiya K., Urae A., Wada Y., Kimura M., Irie S., Amamoto T., Kubota T., Yoshioka S., Nakamura K., Nakano S., Tashiro N., Higuchi S., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 441–445 (1997).
- 66) Kaminsky L. S., Zhang Z.-Y., *Pharmacol. Ther.*, **73**, 67–74 (1997).
- 67) Yamazaki H., Shimada T., *Biochem. Pharmacol.*, **54**, 1195–1203 (1997).
- 68) Koudriakova T., Iatsimirskaia E., Utkin I., Gangl E., Vouros P., Storozhuk E., Orza D., Marinina J., Gerber N., *Drug Metab. Dispos.*, **26**, 552–561 (1998).
- 69) Debruyne D., Ryckelynck J.-P., *Clin. Pharmacokinet.*, **24**, 10–27 (1993).
- 70) Ahonen J., Olkkola K. T., Takala A., Neuvonen P. J., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **43**, 509–514 (1999).
- 71) Sud K., Singh B., Krishna V. S., Thennarasu K., Kohli H. S., Jha V., Gupta K. L., Sakhuja V., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **14**, 1698–1703 (1999).
- 72) Clarke S. E., *Xenobiotica*, **28**, 1167–1202 (1998).
- 73) Grant S. M., Clissold S. P., *Drugs*, **37**, 310–344 (1989).
- 74) Oguchi K., Uchida E., Kobayashi S., Yasuhara H., Sakamoto K., Nagai T., *Kiso to Rinsho*, **25**, 21–31 (1991).
- 75) Van Tyle J. H., *Pharmacotherapy*, **4**, 343–373 (1984).
- 76) Azuma J., Nakahara K., Kagayama A., Okuma T., Kawamura A., Mukai T., *Jpn. J. Chemother.*, **50** (Suppl. 1), 155–184 (2002).
- 77) Yamato Y., Kaneko H., Hashimoto T., Katashima M., Ishibashi K., Kawamura A., Terakawa M., Kagayama A., *Jpn. J. Chemother.*, **50** (Suppl. 1), 74–79 (2002).
- 78) Uchida K., Yamaguchi H., *Jpn. J. Chemother.*, **32**, 541–546 (1984).
- 79) Stevens D. A., Levine H. B., Deresinski S. C., *Am. J. Med.*, **60**, 191–202 (1976).

-
- 80) Pearson M. M., Rogers P. D., Cleary J. D., Chapman S. W., *Ann. Pharmacother.*, **37**, 420–432 (2003).
- 81) Horton C. M., Freeman C. D., Nolan Jr. P. E., Copeland III J. G., *J. Heart Lung Transplant.*, **11**, 1127–1132 (1992).