

케토코나졸과 파크리탁셀과의 약물상호작용

최준식[†] · 박복순

조선대학교 약학대학

(2003년 2월 8일 접수 · 2003년 6월 5일 재심사 · 2003년 8월 22일 승인)

Drug Interaction between Ketoconazole and Paclitaxel in Rats

Jun Shik Choi[†] and Bok Soon Park

College of Pharmacy, Chosun University, Guangju 501-759, Korea.

(Received February 8, 2003 · Revised June 5, 2003 · Accepted August 22, 2003)

ABSTRACT—The purpose of this study was to investigate the effect of ketoconazole (20 mg/kg) on the pharmacokinetic parameters and the bioavailability of paclitaxel (40 mg/kg) orally coadministered in rats. The plasma concentration of paclitaxel in combination with ketoconazole was significantly ($p < 0.05$) increased from 8 hr to 24 hr compared to that of control. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of paclitaxel with ketoconazole was significantly (coadministration $p < 0.05$, pretreatment $p < 0.01$) higher than that of control. Peak concentration (C_{max}) of paclitaxel pretreated with ketoconazole were significantly ($p < 0.05$) increased compared to that of control. Time to peak concentration (T_{max}) of paclitaxel pretreated with ketoconazole were significantly ($p < 0.05$) shorter than that of control. Half-life at elimination phase ($t_{1/2\beta}$) of paclitaxel pretreated with ketoconazole was significantly ($p < 0.05$) prolonged compared to that of control. Based on these results, it might be due to both inhibition of the enzyme cytochrome P450 and p-glycoprotein, which engaged in paclitaxel absorption and metabolism in liver and gastrointestinal mucosa.

Key words—Paclitaxel, Pharmacokinetics, Ketoconazole, Drug interaction

파크리탁셀은 물에 난용성이며 또한 P-glycoprotein(P-gp)에 의해서 경구투여시 위장관에서 흡수가 억제되어 생체 이용률이 매우 낮아 경구투여가 거의 불가능 하다.¹⁾ P-gp는 세포막 투과에 관여하는 단백질로 이 단백질의 기능은 ATP 의존성 약물의 유입을 막아 multidrug resistance에 관여한다고 보고되어 있다. P-gp는 정상적인 secretory endothelium에 존재하며 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반, 고환 등 혈관내 분비성 세포에 널리 분포되어 있다.²⁾ 이 단백질은 악성종양의 세포막에도 존재하며 efflux pump로 작용하여 많은 화학치료약물(chemotherapeutic agents)의 세포내에 유입과 소장내 투과를 억제한다. 즉 독소루비신, 빈크리스틴, 빈브리스틴, 파크리탁셀, 폴치신, 익티노마이신, 미토마이신 등의 약물이 있다.³⁾ 파크리탁셀은 간에서 cytochrome P450에 의해서 주로 phase 1인 monooxygenase 효소에 의해서 대사되어 대사체로는 6 α -3-p-dihydroxypaclitaxel, 3-p-hydroxypaclitaxel, 6 α -hydroxypaclitaxel 등의 대사체가 생성되며, 그 중 주요 대사체는 6 α -hydroxypaclitaxel이다.⁴⁻⁷⁾

파크리탁셀을 경구투여 후 낮은 생체 이용률은 약물의 흡

수과정에서 소장에 존재하는 P-gp가 관여하며 또한 간을 포함한 생체내에서 cytochrome P450(CYP3A, CYP2C)의 효소에 의한 대사 때문에 사료된다. 사이크로스포린, 베라파밀, 타목시펜, 키니딘, 페노티마진 등은 P-gp를 억제하는 물질로 알려져 있으며⁸⁻¹⁰⁾ 오르페나드린, 에리트로마이신, 테스토스테론, 그리고 flavonoid류인 퀘르세틴, 나린젠인, 캄페롤 등도 CYP3A-dependant monooxygenase를 억제하며 6 α , 3-p-hydroxypaclitaxel의 형성을 감소한다고 보고되었다.^{4,11-12)}

Azole계 항진균제는 CYP3A4 저해작용과 P-gp efflux 억제작용을 가지고 있다. *In vitro*에서 이트라코나졸, 케토코나졸, 사이크로스포린, 에리트로마이신 등은 P-gp를 억제하는 작용이 있으며¹³⁾ *in vivo*에서도 유사한 결과를 초래하였다. P-gp substrate인 로바스타틴¹⁴⁾은 사이크로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리트로마이신 등과 병용투여시 뼈와 근육에 대한 독성이 증가되었다고 보고되었으며,¹⁵⁾ 이트라코나졸은 p-gp 기질인 빈크리스틴,¹⁶⁾ 다우노루비신,¹⁷⁻¹⁸⁾ 키니딘¹⁹⁾ 및 디곡신²⁰⁾ 등과 병용투여시 약물상호작용이 일어난다고 보고되었다.

In vitro 실험결과 모든 아졸계 항진균제류는 cytochrome P450 (CYP) enzymes에 대하여 억제작용이 있다고 보고되었다.²¹⁻²³⁾ 케토코나졸과 이트라코나졸은 임상에서 사이크로스

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6365, E-mail : jsachoi@chosun.ac.kr

포린, 타크롤리무스, 알프라졸람, 트리아졸람, 미다졸람, 니페디핀, 페로디핀, 심바스타틴, 로바스타틴, 빈크리스틴, 테르페나딘 또는 아세티미졸 등의 많은 CYP3A 기질약물과 병용투여시 상호작용 출현이 보고되었다. 건강한 지원자에서 간²⁴⁻²⁵과 소장²⁶⁻²⁷에 존재한 CYP3A4의 대사를 받는 사이크로스포린과 케토코나졸을 병용 경구투여시 사이크로스포린의 클레아란스는 감소되었고 생체이용률이 증가되었다고 보고하였다.²⁸) 이트라코나졸이 키니딘의 혈중농도를 증가시킨 원인은 키니딘의 흡수와 대사시 효소 CYP3A4를 억제한 결과이며, 신장에서 클레아란스의 감소는 P-gp에 의해 키니딘의 분비가 억제되기 때문으로 보고되었다.²⁹) 그러나 케토코나졸과 파크리탁셀의 병용경구투여시 약물동태 파라미터 및 생체이용률에 미치는 연구는 거의 없다. 그러므로 저자는 케토코나졸이 파크리탁셀의 약물동태 파라미터와 생체이용률에 영향을 미칠 것으로 사료되어, 흰쥐에서 케토코나졸 전처리군 및 케토코나졸과 파크리탁셀 병용 투여군 또한 파크리탁셀 정맥투여군에서 파크리탁셀의 약물동태 파라미터와 생체이용률에 미치는 영향을 연구 검토하고자 하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

파크리탁셀은 삼양사의 Taxol 주(파크리탁셀)를, 케토코나졸은 Sigma사(St. Louis, MO, 미국), 생리식염수는 중외제약사의 것을 사용하였으며, Acetonitrile, Methanol, Ether, tert-butylmethyl ether는 Merck사의 HPLC 등급을, 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butylparaoxybenzoic acid)은 Sigma Aldrich사, Phosphoric acid는 Junshei사 것을 0.22 µm filter는 Watman사 것을 사용하였다.

기기로는 Waters사의 HPLC 1515 series를, centrifugal evaporator는 Rikakikai사(Tokyo, 일본), mechanical stirrer는 Scientific Industries사(Bohemia, N.Y., 미국), centrifuge는 Hanil Science Industrial사(Inchun, 한국), microcentrifuge는 National Labnet사(USA), refrigerated Bath Circulator와 rotamix는 SeouLin Biosciences사(Seoul, 한국) 것을 사용하였다.

실험 동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 g 전후의 Sprague-Dawley계 웅성 쥐(일출과학, 한국)를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. 에텔로 마취한 후 고정대에 고정시키고 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취를 지속하였다. 대조군에게 파크리탁셀 40 mg/kg을 경구투여하고, 병용투여군에게 파

크리탁셀 40 mg/kg과 케토코나졸 20 mg/kg를 경구투여하였으며 전처리군에서는 먼저 3일 동안 케토코나졸 20 mg/kg을 하루에 2번 경구투여한 후 파크리탁셀과 병용투여 하였다. 정맥투여는 대퇴정맥에 폴리에칠렌 관을 통해서 1.5 mg/kg을 투여하였다. 쥐 대퇴동맥에서 폴리에칠렌 관을 삽입한 후 0시간에서 24시간까지 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 보충해 주었다.

경구투여 및 혈액 채취

파크리탁셀 40 mg/kg에 tween 80을 혼합하여 유제로 조제하였으며, 파크리탁셀 40 mg/kg에 케토코나졸 20 mg/kg을 각각 혼합하여 유제로 경구 투여하였다. 정맥투여는 주사제(한국 BMS제약, 한국) 1.5 mg/kg을 생리식염수 0.3 ml 희석하여 대퇴정맥에 30초 동안에 투여하였다. 혈액은 투여 후 0, 0.25 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에 0.5 ml를 채취하여 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

파크리탁셀 혈장농도 분석

혈장중 파크리탁셀 농도는 Catalin 등과 Mase 등^{30,31}의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.25 ml에 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butylparaoxybenzoic acid) (2 µg/ml)을 100 µl씩 넣고 vortex로 1분간 혼합시킨다. Tert-butylmethyl ether 5 ml를 가해 20 min간 추출하고 3000 rpm에서 10 min간 원심분리한다. 유기용매층 4 ml를 취해 30°C centrifugal evaporator에서 증발시킨다. 증발시킨 후 0.5 g/100 ml ZnSO₄ (MeOH 100 ml+ethylene glycol 1 ml) 300 µl를 취해 vortex를 1 min한 후 5 min간 원심분리 한 다음 0.22 µm filter paper로 여과한 후 100 µl을 HPLC에 주입한다.

HPLC 조건 및 혈장크로마토그램

HPLC system은 Waters사의 1515 pump와 717 plus auto-sampler와 2487 Dual λ absorbance detector를 사용하였으며, 파장은 227 nm에서 상온에서 분리하였다. 컬럼은 Symmetry[®] C₁₈ (5 µm, 4.6×150 mm)을 사용하였다. 이동상의 조성은 아세톤니트릴:메탄올:인산=45:10:45 v/v/v이었다. 유속은 1.2 ml/min이었고, AUFS는 0.01로 하였다. 혈장크로마토그램에서 내부 표준물질인 butylparaben은 5.4 min, 파크리탁셀은 7.7 min 정도에서 분리되어 나왔다.

혈중 검량곡선은 파크리탁셀 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1 µg/ml 해당량을 쥐에서 채취한 혈장 0.25 ml에 넣은 후

내부표준물질(butylparaben) 2 µg/ml을 100 µl를 가한 후 vortex로 1 min간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량하였다. 이렇게 작성한 검량곡선은 혈장에서 $y = 100x - 0.207 (r = 0.9973)$ 로 나타났다.

파크리탁셀 약물동태학 분석

파크리탁셀의 약물동태학 파라미터는 2-컴파트먼트 모델을 적용하였으며, 분석은 MULTI 프로그램³²⁾을 이용한 simplex method로 필터링 하여 AIC(Akaike's information criterion)값이 낮을 때의 파라미터값을 출력하였다. 파크리탁셀의 약물동태학 파라미터를 다음 식으로 구하였다.

소실상의 반감기는 $t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$ 식에 의해서, 생체이용률은 $AB(\%) = AUC_{oral}/AUC_{iv} \times Dose_{iv}/Dose_{oral} \times 100$ 식으로부터 산출하였다. 경구투여 대조군에 대한 병용투여군 AUC백분율은 $AR(\%) = AUC_{combine}/AUC_{oral} \times 100$ 식으로부터 산출하였다.

AUC는 trapezoidal rule을 적용하였으며, C_{max} 와 T_{max} 는 혈장농도 실측값으로부터 산출하였다. 나머지 파라미터 MULTI 프로그램으로 부터 구하였다.

통계 처리

각 약물동태학적 병용투여군의 유의성 검정은 Student's *t*-test를 적용하여 대조군과 비교해 $p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

실험 결과 및 고찰

파크리탁셀의 혈장농도

흰쥐에서 파크리탁셀을 단독 경구투여와 케토코나졸과 병용 경구투여한 후 얻은 평균혈장 농도는 Figure 1과 같으며, 각각 약물동태학 파라미터는 Table I과 같았다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있으며 대조군에 비해서 케토코나졸과 병용투여시 12시간에서 24시간까지 파크리탁셀의 혈장농도는 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였으며, 케토코나졸을 3일간 전처리투여 후 병용투여군에서 4시간에서 24시간까지 파크리탁셀의 혈장농도는 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다. 병용투여군에서 보다 케토코나졸을 3일간 전처리투여군에서 파크리탁셀의 혈장농도는 더 증가하였다.

파크리탁셀의 약물동태학적 파라미터

파크리탁셀(40 mg/kg)을 케토코나졸(20 mg/kg)과 병용경구투여한 흰쥐와 전처리(20 mg/kg, 3일)한 쥐에서 파크리탁셀의 혈장농도를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 분석한 약물

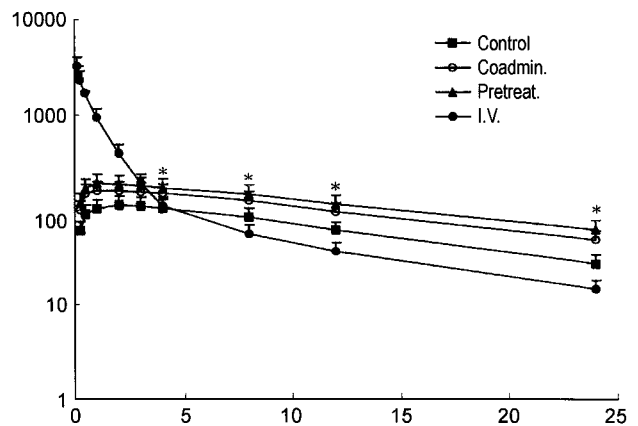


Figure 1—Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (40 mg/kg) coadministered with ketoconazole (coadministration, pretreatment) and after intravenous administration of paclitaxel (1.5 mg/kg) in rats. Bars represent mean±S.D. (n=6), *P<0.05.

Table I—Mean±S.D. Pharmacokinetic Parameters of Paclitaxel After Oral Administration of Paclitaxel (40 mg/kg) with Ketoconazole in Rats

Parameters	Paclitaxel		Ketoconazole	
	I.V.	P.O.	Coadmin.	Pretreat.
Ka (hr ⁻¹)		2.820.66	3.640.87	3.860.99
t _{1/2β} (hr)	8.052.09	9.312.42	12.833.53	13.863.61*
C _{max} (ng/ml)		11229	16142	19150*
T _{max} (hr)		2.00.6	1.30.4	1.20.4*
AUC ₀₋₂₄ ⁰ (ng/mlhr)	40201045	1940504	3248844*	39241020**
AB (%)	100	2.410.62	4.041.11*	4.881.29**
AR (%)		0	168	202

Mean±S.D. (n=6), *p<0.05, **p<0.01 compared to control. Ka : absorption rate constant, t_{1/2β} : half-life at elimination phase, AB(%) : absolute bioavailability, C_{max} : peak concentration, T_{max} : time to reach peak concentration, AUC₀₋₂₄⁰ : area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 h, AR (%) : AUC compared to that of control (AR(%)=AUC combine/AUC oral×100).

동태학 병용투여군은 Table I과 같았다. 정맥투여와 경구투여하여 약물동태 파라미터와 생체이용률을 비교하였다.

혈장농도 곡선하면적(AUC)은 대조군 1940±504 ng/ml·hr에 비해 케토코나졸을 병용경구투여한 쥐에서 3248±844 ng/ml·hr(병용군)와 3924±1020 ng/ml·hr(전처리군)으로 유의성(병용군 p<0.05, 전처리군 p<0.01) 있게 높아 졌다. 흡수속도정수(Ka)는 대조군에서 2.82±0.66 hr⁻¹, 케토코나졸을 병용경구투여한 쥐에서 3.64±0.87 hr⁻¹, 전처리군에서 3.86±0.95 hr⁻¹으로 병용군에서는 증가하였으나 유의성은 없었다. 최고혈장농도(C_{max})는 대조군에서 112±29 ng/ml, 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 161±42 ng/ml, 전처리군에서

191±50 ng/mg으로 병용군에서는 증가하였으나 유의성은 없었으며 전처리군에서는 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다. 최고 혈장농도 도달시간(T_{max})은 대조군에서 2.0±0.6 hr, 케토코나졸은 병용 투여한 쥐에서 1.3±0.4 hr(병용군), 1.2±0.4 hr(전처리군)으로 병용군에서는 증가하였으나 유의성은 없었으며 전처리군에서는 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다. 소실상의 반감기($t_{1/2\beta}$)는 대조군 9.31±2.24시간, 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 12.83±3.33시간, 13.86±3.61시간으로 병용군에서는 연장되었으나 유의성은 없었으며 전처리군에서는 유의성($p<0.05$) 있게 연장되었다. 파크리탁셀의 절대적 생체이용률(AB)은 대조군 2.41±0.62%에 비해 케토코나졸을 병용투여한 쥐에서 4.04±1.11%, 전처리군에서 4.88±1.29%으로 유의성(coadmin. $p<0.05$, pretreat. $p<0.01$) 있게 증가되었다. 경구투여시 대조군의 파크리탁셀 AUC에 대한 케토코나졸 병용군 및 케토코나졸 전처리군의 파크리탁셀 AUC에 대한 백분율(AR)은 168% 및 202%로 각각 증가되었다. 대조군에 비해 케토코나졸을 병용투여한 쥐에서 혈장농도증가, 혈장농도 곡선하면적 증가, 최고혈장농도 증가, 최고혈장농도 도달시간 단축 등이 나타났다. 이런 결과는 Wang 등¹³⁾의 보고와 일치하였다. 즉 케토코나졸이 파크리탁셀의 흡수 억제에 관여하는 P-gp efflux를 저해했기 때문이라고 사료되었다.

케토코나졸과 파크리탁셀과 병용투여시 파크리탁셀의 소실반감기가 연장되었다. 이는 Venkatakrishnan²³⁾의 연구결과와 일치하였다. 즉 케토코나졸은 파크리탁셀을 대사하는 CYP3A와 CYP2C를 억제하여 약물대사를 지연시켰기 때문으로 사료되었다. 또한 이런 결과는 이트라코나졸과 베라파밀 등의 병용투여 결과와 비슷하였다. 일반적으로 파크리탁셀의 약물동태 파라미터 및 생체이용률은 케토코나졸 병용투여군보다 전처리군에서 더 영향을 많이 받았다.

결 론

파크리탁셀의 경구투여시 생체이용률을 증가시키기 위해서, 케토코나졸과 파크리탁셀의 병용 경구투여를 흰쥐에서 시도하였다. 케토코나졸이 파크리탁셀의 생체이용률과 약물동태 파라미터에 미치는 결과는 다음과 같다.

1. 파크리탁셀 혈장농도는 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서는 8시간에서 24시간까지 전처리한군에서는 4시간에서 24시간까지 대조군에 비해 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다.

2. 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 최고혈장농도 도달시간(T_{max})은 대조군에 비해 병용투여군에서 단축은 되었

으나 유의성은 없었고 전처리군에서 유의성($p<0.05$) 있게 단축되었다.

3. 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 대조군에 비해 혈장농도 곡선하면적(AUC)은 유의성(병용군 $p<0.05$, 전처리군 $p<0.01$) 있게 증가되었다.

4. 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 대조군에 비해 최고혈장농도(C_{max})는 대조군에 비해 병용투여군에서 증가는 있었으나 유의성은 없었고 전처리군에서 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다.

5. 케토코나졸을 병용 경구투여한 쥐에서 대조군에 비해 소실상의 반감기($t_{1/2\beta}$)는 대조군에 비해 병용투여군에서 증가는 있었으나 유의성은 없었고 전처리군에서 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다.

6. 케토코나졸 병용 경구투여한 쥐에서 대조군에 비해 생체이용률은 유의성(병용군 $p<0.05$, 전처리군 $p<0.01$) 있게 증가되었다.

파크리탁셀의 약물동태 파라미터 및 생체이용률은 케토코나졸 병용투여군 보다 전처리군에서 더 영향을 받았다.

문 헌

- 1) A.E. Mathew, M.R. Mejillano, J.P. Nath, R.H. Himes and V.J. Stella, Synthesis and evaluation of some water-soluble prodrugs and derivatives of taxol with antitumor activity, *J. Med. Chem.*, **35**(1), 145-151 (1992).
- 2) P.M. Chaudhary and I.B. Robinson, Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell*, **66**, 85-94 (1991).
- 3) J.A. Endicott and V. Ling, The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance, *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 137-171 (1989).
- 4) A. Rahman, K.R. Korzekwa, J. Grogan, F.J. Gonzalez and J.W. Harris, Selective biotransformation of taxol to 6-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8., *Cancer Res.*, **54**, 5543-5548 (1994).
- 5) D.S. Sonnichsen, Q. Liu, E.G. Schuetz, J.D. Schuetz, A. Pappo and M.V. Relling, Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 566-571 (1995).
- 6) T. Walle, Short communication, Taxol metabolism in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **46**(9), 1661-1664 (1993).
- 7) D.S. Sonnichsen and M.V. Relling, Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel, *Clin. Pharmacokinet.*, **27**(4), 256-269 (1994).
- 8) G.A. Fisher and B.I. Sikic, Clinical studies with modulators of multidrug resistance. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, **9**(2), 363-382 (1995).
- 9) E. Hofslis and J.N. Meyer, Reversal of multidrug resistance

- by lipophilic drugs, *Cancer Res.*, **50**, 3997-4002 (1990).
- 10) L.J. Bain, J.B. McLanchlan and G.A. LeBanc, Structure-activity relationship for xenobiotic transport substrates and inhibitory ligands of p-glycoprotein, *Environmental Health Perspectives*, **105(8)**, 812-818 (1997).
 - 11) T. Cresteil, B. Monsarrat, P. Alvinerid, J.M. Treluyer, I. Vieira and M. Wright. Taxol metabolism by human liver microsomes, identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation, *Cancer Res.*, **54**, 386-395 (1994).
 - 12) J.W. Harris, A. Rahman, B.R. Kim, F.P. Guengerich and J.M. Collins, Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices, participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme, *Cancer Res.*, **54**, 4026-4031 (1994).
 - 13) E.J. Wang, K. Lew, C.N. Casciano, R.P. Clement and W.W. Johnson, Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46(1)**, 160-165 (2002).
 - 14) E.J. Wang, C.N. Casciano, R.P. Clement and W.W. Johnson, HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein, *Pharm. Res.*, **18**, 800-806 (2001).
 - 15) I. Hsu, S.A. Spinler and N.E. Johnson, Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia, *Ann. Pharmacother.*, **29**, 743-759 (1995).
 - 16) A. Bohme, A. Ganser and D. Hoelzer, Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult, *ALL. Ann. Hematol.*, **71**, 311-312 (1995).
 - 17) S. Gupta, J. Kim and S. Gollapudi, Reversal of daunorubicin resistance in P388/ADR cells by itraconazole, *J. Clin. Investig.*, **87**, 1467-1469 (1991).
 - 18) G. Vreugdenhil, J.M. Raemaekers, B.J. Dijke, van and B.E. Pauw, de Itraconazole and multidrug resistance, possible effects on remission rate and disease-free survival in acute leukemia, *Ann. Hematol.*, **67**, 107-109 (1993).
 - 19) K.M. Kaukonen, K.T. Olkkola and P.J. Neuvonen, Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 510-517 (1997).
 - 20) K.M. Jalava, J. Partanen and P.J. Neuvonen, Itraconazole decreases renal clearance of digoxin, *Ther. Drug Monit.*, **19**, 609-613 (1997).
 - 21) J.M. Poirier and G. Cheymol, Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations, *Clin. Pharmacokin.*, **35**, 461-473 (1998).
 - 22) D. Debruyne, Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses, *Clin. Pharmacokin.*, **33**, 52-77 (1997).
 - 23) K. Venkatakrisnan, L.L. von Moltke and D.J. Greenblatt, Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism, clinical relevance, *Clin. Pharmacokin.*, **38**, 111-180 (2000).
 - 24) J. Combalbert, I. Fabre and G. Fabre, et al., Metabolism of cyclosporine A, IV : purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450A gene subfamily, *Drug Metab. Dispos.*, **17**, 197-207 (1989).
 - 25) T. Kronbach, V. Fischer and U.A. Meyer, Cyclosporine metabolism in human liver, identification of a cytochrome P-450 gene family as the major cyclosporine with other drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 630-635 (1988).
 - 26) J.C. Korars, P. Schmiedlin-Ren, J.D. Chuetz, C. Fang and P.B. Watkins, Identification of rifampin-inducible P450A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes, *J. Clin. Invest.*, **90**, 1871-1878 (1992).
 - 27) J.C. Korars, W.M. Awni, P.M. Merion and P.B. Watkins, First-pass metabolism of cyclosporin by the gut, *Lancet*, **338**, 1488-1490 (1991).
 - 28) D.Y. Gomez, V.J. Wachter, S.J. Tomlanovich, M.F. Hebert and L.Z. Benet, The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58(1)**, 15-19 (1995).
 - 29) K.M. Kaukonen, K.T. Olkkola and P.J. Neuvonen, Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62(5)**, 510-517 (1997).
 - 30) N. Manrin, J. Catalin, M.F. Blachon and A. Durand, Assay of paclitaxel (Taxol) in plasma and urine by High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromato. B.*, **709**, 281-288 (1998).
 - 31) H. Mase, M. Hiraoka and F. Suzuki, Determination of New Anticancer Drug, Paclitaxel, in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography, *Yakugaku. Zasshi.*, **114(5)**, 351-355 (1994).
 - 32) K. Yamaoka, Y. Tanigawara, T. Nakagawa and T. Uno, A pharmacokinetics analysis program for microcomputer, *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 79-883 (1981).