

니페디핀과 파크리탁셀의 약물동태학적 상호작용

최준식[#] · 이종기^{*}

조선대학교 약학대학, *초당대학교 의약관리학부

(Received December 8, 2003; Revised February 5, 2004)

Pharmacokinetic Interaction between Nifedipine and Paclitaxel in Rats

Jun Shik Choi[#] and Chong Ki Lee^{*}

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

^{*}Department of Medical management, Chodang University, Mooan 534-701, Korea

Abstract — The purpose of this study was to investigate the effect of coadministration and 3 days-pretreatment of nifedipine (2, 10 mg/kg) on the pharmacokinetic parameters and bioavailability of paclitaxel (50 mg/kg) after oral administration in rats. Coadministration of nifedipine with paclitaxel did alter the C_{max} (115 ± 29 ng/ml without nifedipine; 135 ± 35 ng/ml with nifedipine (10 mg/kg); $p < 0.05$) and AUC (188 ± 459 ng/ml·hr without nifedipine; 2546 ± 642 ng/ml·hr with nifedipine; $p < 0.05$). Three days treatment of nifedipine on the prior to paclitaxel administration increased the $t_{1/2}$ [9.90 ± 2.47 hr without nifedipine; 12.37 ± 3.12 hr with nifedipine (2 mg/kg); 12.83 ± 3.32 hr with nifedipine (10 mg/m l); $p < 0.05$] and AUC [1833 ± 459 ng/ml·hr without nifedipine; 2663 ± 648 ng/ml·hr with nifedipine (2 mg/kg); 3006 ± 734 ng/ml·hr with nifedipine (10 mg/ml); $p < 0.05$]. Drug interaction between nifedipine and paclitaxel decreased the elimination rate constant and increased the oral bioavailability of paclitaxel. On the basis of the results of this study, it might be considered that nifedipine may inhibit cytochrome P450, which are engaged in paclitaxel metabolism, result in increased $t_{1/2}$ and AUC of paclitaxel. However, further study should be conducted to clarify the roles of cytochrome P450 and P-glycoprotein on paclitaxel bioavailability with/or without nifedipine.

Keywords □ paclitaxel, pharmacokinetics, nifedipine, drug interaction, coadministration, pretreatment

파크리탁셀은 *Taxus brevifolin*의 수피에서 분리해낸 물질로서 약성종양을 억제하는 항암 작용을 가지고 있는 물질로서 난소암, 유방암, 백혈병, 흑색종, 전립선암 등에 효과가 있으며, 그 중에서도 특히 유방암에 효과가 좋다고 보고되어 있다.¹⁻¹⁰⁾

파크리탁셀은 물에 난용성 물질로써 경구투여가 어려우며,¹¹⁾ iv제제로 Cremophor ELTM(polyethoxylated castor oil derivatives) 과 무수알콜(USP)의 1:1(v/v) 비율인 혼합 제제가 시판되고 있으며 5% dextrose나 생리식염수로 희석하여 투여되고 있다.¹²⁾

P-glycoprotein은 세포막 투과에 관여하는 efflux pump 단백질로써 ATP 의존성의 약물 유출을 증가시켜 파크리탁셀을 포함하는 많은 화학요법제(chemotherapeutic agents)의 multidrug resistance에 관여할 뿐만 아니라,¹³⁻¹⁷⁾ 소장막 투과억제로 경구투여시 파크리탁셀의 생체이용률을 저하시켜 경구투여가 거의 불

가능하게 하는 요인으로 지적되고 있다.¹⁸⁻²¹⁾

또한 파크리탁셀은 간에서 cytochrome-P450에 의해 주로 phase I인 monooxygenase 대사과정을 거쳐 6 α -, 3-p-dihydroxypaclitaxel, 3-p-, 6 α -hydroxypaclitaxel 등의 대사체로 바뀌는데, 그 중 주요 대사체는 6 α -hydroxypaclitaxel 이다.²²⁻²⁶⁾

이상에서와 같이 파크리탁셀의 경구투여시 낮은 생체이용률은 약물의 흡수과정에서 소장에 존재하는 P-glycoprotein의 관여와 소장을 포함한 대사기관에서의 cytochrome p450(CYP3A)효소에 의한 대사가 주원인이라고 보고되어 있다.¹⁵⁻²¹⁾

니페디핀은 calcium channel blocker로서 협심증, 고혈압, Raynaud's phenomenon 및 기타 많은 혈관성질환에 사용하며^{19,20)} 생체내에서 주로 CYP 3A4로 인해 대사 된다.²¹⁾ 그리고 Caco-2 세포에서 실험한 결과 니페디핀은 digoxin이 P-gp존재하는 세포 내에 유입하는 량을 증가한다고 보고하였다.²²⁾ 니페디핀은 베라파밀 등 calcium channel blockere과 함께 P-gp를 억제작용이 있으나 약하다고 보고하였다.^{23,24)}

Calcium channel blocker가 파크리탁셀, 독소루비신 및 빈크

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) jsachoi@chosun.ac.kr

리스틴과의 상호작용이 보고되어있다.²⁵⁻²⁷ 그러므로 파크리탁셀과 니페디핀을 병용 투여시 니페디핀에 의해서 파크리탁셀의 세포내 유입을 억제하던 P-glycoprotein이 저해될 뿐만 아니라 파크리탁셀을 대사시키는 CYP 3A4도 저해되어 약물동태에 영향을 미칠 것으로 사료된다. 그러나 니페디핀과 파크리탁셀의 병용투여시 약물동태에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 없다. 그러므로 저자는 흰쥐에서 파크리탁셀을 니페디핀과 경구병용투여 및 전처리 하였을 때의 파크리탁셀의 약물동태파라메타와 생체이용률에 미치는 영향을 연구 검토하고자 하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

파크리탁셀은 Samyang Genex Co.(Taejon, Korea)의 Taxol을, 니페디핀은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO), saline (0.9% NaCl injectable solution)은 중외제약사(Seoul, Korea)의 것을 사용하였으며, acetonitrile과 methanol, ether는 Merck Co.의 HPLC 등급을, 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butyrapoxybenzoic acid)은 Sigma Co. ammonium acetate는 Merck Co.(Darmstadt, Germany) phosphoric acid는 Junshai Co.(Tokyo, Japan) 것을 0.22 µm filter는 Wattman Co. 것을 사용하였다.

기기로는 Waters의 HPLC 1515 series를, centrifugal evaporator는 Rikakikai Co., LTD(Tokyo, Japan), mechanical stirrer는 Scientific Industries, INC.(Bohemia, N.Y., USA), centrifuge는 Hanil Science Industrial Co., Ltd.(Inchun, Korea), microcentrifuge는 National Labnet(USA), refrigerated bath circulator와 rotamix는 서린 바이오사이언스(Seoul, Korea) 것을 사용하였다.

실험 동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 300 g 전후의 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐(일출과학, Korea)를 물과 사료를 자유로이 공급하였다. Ether로 마취한 후 고정대에 고정시킨 다음 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하 주사하여 마취를 지속하였다. 대조군에서는 파크리탁셀 50 mg/kg을 경구투여하였으며, 병용투여군에서 파크리탁셀 50 mg/kg과 니페디핀 2, 10 mg/kg를 경구투여하였으며 전처리군에서는 장기간 병용투여를 고려하고 또한 전처리된 베라파밀에 의해서 P-glycoprotein 및 cytochrome p450(CYP3A)효소에 미리 영향을 미칠것으로 사료되어 먼저 3일 동안 니페디핀을 사료와 함께 경구 투여한 후 파크리탁셀과 니페디핀을 동시 병용 투여하였다. 정맥투여는 대퇴정맥에 폴리에칠렌관을 통해서 2 mg/kg을 투여하였다. 흰쥐 대퇴동맥에서 폴리에칠렌 관을 삽입한 후 24시간까지 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관

내에 헤파린(75 U/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼 생리식염수를 보충해 주었다.

경구투여 및 혈액 채취

파크리탁셀 50 mg/kg에 tween 80을 혼합하여 현탁제로 조제하였으며, 병용투여를 위해서 파크리탁셀 50 mg/kg에 니페디핀 2 mg, 10 mg/kg과 tween 80 10 µl을 각각 혼합하여 현탁제로 조제하여 경구 투여하였다. 혈액은 투여후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24시간에 0.6 ml를 채취하여 3000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

파크리탁셀 혈장농도 분석

혈장중 파크리탁셀 농도는 Catalin *et al.*과 Mase *et al.*^{28,29}의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.25 ml에 내부표준물질로 사용한 butylparaben(butyrapoxybenzoic acid)(1 µg/ml)을 100 µl씩 넣고 vortex로 1분간 혼합시켰다. tert-butylmethyl ether 4 ml를 가해 15분간 추출하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한다. 유기용매층 3.5 ml를 취해 40°C 질소기류하에서 증발시켰다. 증발시킨 후 이동상 300 µl를 취해 vortex와 sonication을 각 2분씩 한 후 5분간 원심분리 한 다음 0.22 µm filter paper로 여과한 후 100 µl을 HPLC에 주입하였다.

HPLC 조건 및 혈장크로마토그램

HPLC system은 Waters 사의 1515 pump와 717 plus auto-sampler와 2487 Dual λ absorbance Detector를 사용하였으며, 파장 227 nm에서 상온에서 분리하였다. 컬럼은 Symmetry® C18 5 µm, 4.6*150 mm를 사용하였다. 이동상의 조성은 ACN: MeOH: 0.05 mM Phosphoric acid=45: 10: 45 v/v/v이었다. 유속은 1.2 ml/min이었다. 혈장크로마토그램에서 내부표준물질인 butylparaben은 5.4분, 파크리탁셀은 7.5분 정도에서 양호하게 분리되어 나왔다.

혈중 검량곡선은 파크리탁셀 20, 50, 100, 200, 500 ng/ml 해당량을 흰쥐에서 채취한 혈장 0.25 ml에 넣은 후 내부표준물질 (butylparaben) 1 µg/ml을 100 µl를 가한 후 vortex로 1분간 혼합한 후 위의 정량방법과 동일한 방법으로 정량 하였다.

이렇게 작성한 검량곡선은 혈액에서 $y=100x-0.207(r=0.9973)$ 로 나타내었다.

파크리탁셀 약물동태학 분석

경구 투여 후 파크리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 따르는 양상을 보였으며, 약물동태학적 파라메타 분석은 Lagrange 방법³⁰을 사용한 LAGRAN Computer program을 이용하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 Trapezoidal rule을 적용하였다. 소실속도정수(K_{el})는 소실상의 4개 혈중농도의 regression에 의해

구했으며, 생물학적반감기($t_{1/2}$)는 $0.693/K_{el}$ 식으로 산출하였다. 최고 혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실제측정치를 사용하였다. 그 외 파라메타의 산출공식은 다음과 같다.

Absolute bioavailability (AB%)

$$= \frac{\text{Oral AUC}}{\text{IV AUC}} \times \frac{\text{IV dose}}{\text{Oral dose}} \times 100$$

$$\text{Relative bioavailability} = \frac{\text{AUC coadmin.}}{\text{AUC control}} \times 100$$

$t_{1/2}$: half-life(hr)

K_{el} : elimination rate constant(hr^{-1})

AUC : area under the plasma concentration-time curve

AR(%) : AUC rate compared to that of control

AB : absolute bioavailability

통계처리

각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 Student's t-test를 적용하여 병용투여군과 전처리투여군을 대조군과 비교해 $p < 0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 처리하였다.

실험결과 및 고찰

파클리탁셀의 혈장농도

흰쥐에서 파클리탁셀을 단독 경구투여, 니페디핀과 병용 경구투여와 3일간 전처리한 후 얻은 평균 혈장농도는 Fig. 1와 같았다. 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 보여 주었다. 대조군에 비해 니페디핀 2 mg/kg을 병용 투여한 흰쥐는 증가는 되었으나 유의성은 없었으며, 니페디핀 10 mg/kg을 병용투여한 흰쥐에서만 0.5시간에서 24시간까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다. 3일간 전처리한 흰쥐에서 파클리탁셀의 혈장농도의 변화는 0.5시간에서부터 24시간까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.

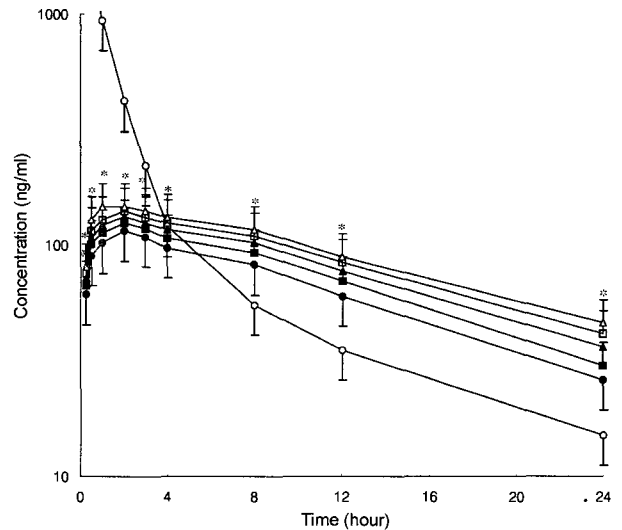


Fig. 1 – Mean plasma concentration-time curves of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered or pretreated with nifedipine (2, 10 mg/kg) and after intravenous administration of paclitaxel (2 mg/kg) in rats. ● : control; ■ : coadministration 2 mg/kg; ▲ : coadministration 10 mg/kg; □ : pretreatment 2 mg/kg; △ : pretreatment 10 mg/kg; ○ : iv. 2 mg/kg.

파클리탁셀의 약물동태학적 파라메타

파클리탁셀(50 mg/kg)을 니페디핀(2, 10 mg/kg)과 병용경구투여한 흰쥐와 전처리(3일간)한 흰쥐에서 파클리탁셀의 혈장농도는 2-컴파트먼트 모델을 보였으며 분석한 약물동태학 파라메타는 Table I와 같았다. 파클리탁셀 정맥투여와 경구투여하여 약물동태 파라메타와 생체이용율을 비교하였다. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 병용투여군에서 $2230 \pm 557 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ (2 mg/kg), $2546 \pm 642 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ (10 mg/kg)으로 증가되었으나 10 mg/kg에서만 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. 대조군에 비해 니페디핀 전처리군에서의 혈장농도곡선하면적은 $2653 \pm 648 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ (2 mg/kg), $3006 \pm 734 \text{ ng/ml} \cdot \text{hr}$ (10 mg/kg)으로 각각 유의성($p < 0.05$,

Table I – Mean Pharmacokinetic parameters of paclitaxel after oral administration of paclitaxel (50 mg/kg) coadministered or pretreated with nifedipine in rats

Parameters	Paclitaxel		Coadministration		Pretreatment	
	IV	PO	2 mg/kg	10 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg
AUC (ng/ml·hr)	3631±907	1833±459	2230±557	2546±642*	2653±648*	3006±734**
C_{max} (ng/ml)		115±29	132±34	135±35	140±36	144±36*
T_{max} (hr)		2.0±0.5	2.0±0.6	1.8±0.5	1.8±0.5	1.7±0.4
K_{el} (hr^{-1})	0.082±0.021	0.070±0.017	0.066±0.016	0.060±0.015	0.056±0.014*	0.054±0.013*
$t_{1/2}$ (hr)	8.40±2.11	9.90±2.47	10.47±2.65	11.53±2.92	12.37±3.12*	12.83±3.32*
MRT (hr)	7.3±1.8	15±3.81	16±4.21	17±4.30	18±5.01	19±5.11
AB (%)		2.0±0.6	2.5±0.6	2.8±0.7*	2.9±0.7*	3.3±0.8*
RB (%)		100	122	139	145	164

Mean±S.D. (n=6), * $p < 0.05$ compared to control. AUC : area under the plasma concentration-time curve, C_{max} : peak concentration, T_{max} : time to reach peak concentration, K_{el} : elimination rate constant, $t_{1/2}$: terminal half-life, MRT : mean residence time, AB (%) : absolute bioavailability, RB (%) : comparative rate AUC_{coad}/AUC_{po} .

$p < 0.01$) 있게 증가되었다. 파크리탁셀의 최고혈장농도(C_{max})는 대조군($115 \pm 29 \text{ ug/ml}$)에 비해 병용투여군 및 전처리투여군에서 모두 증가되었으나 전처리투여군(10 mg/kg)에서만 $144 \pm 36 \text{ ng/ml}$ 으로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.

대조군에서 소실속도정수(K_{el})는 $0.070 \pm 0.017 \text{ hr}^{-1}$ 인데 비해 니페디핀 병용투여군에서 $0.066 \pm 0.016 \text{ hr}^{-1}$, $0.060 \pm 0.015 \text{ hr}^{-1}$ 으로 감소는 되었으나 유의성은 없었다. 전처리군에서의 소실속도정수는 $0.056 \pm 0.014 \text{ hr}^{-1}$, $0.054 \pm 0.013 \text{ hr}^{-1}$ 으로 유의성($p < 0.05$) 있게 감소되었다. 반감기($t_{1/2}$)는 대조군 $9.90 \pm 2.47 \text{ hr}$ 에 비해 니페디핀 전처리투여군에서 $12.37 \pm 3.12 \text{ hr}$ (2 mg/kg), $12.83 \pm 3.32 \text{ hr}$ (10 mg/kg)으로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다.

대조군에서 절대적 생체이용률(AB%)은 2.0% 인데 비해 니페디핀 병용투여군(10 mg/kg)에서만 2.8%로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. 그리고 전처리군에서 2.9%, 3.3%로 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다. AUC에 대한 백분율은 대조군을 100으로 할 경우 병용투여군에서 122%, 139%이었으며 전처리투여군에서는 145%, 164%로 증가되었다. 니페디핀의 병용 또는 전처리투여에 의한 파크리탁셀의 혈장농도증가, AUC 증가, 생체이용률증가 등 약물동태에 미치는 영향은 소장 흡수부위에서 딜티아젠프와 베라파밀이 P-glycoprotein을 억제한다는 보고^{26,27})와 일치하는 것으로 사료된다.

대조군에 비해서 니페디핀 병용투여군에서 소실속도정수(K_{el})가 유의성 있게 감소하고, 반감기($t_{1/2}$)가 유의성 있게 연장되었다는 결과는 베라파밀이 cytochrome-P450에 의해 주로 phase 1인 monooxygenase 과정으로 대사가 이루어지며 파크리탁셀의 6 α -, 3-p-dihydroxypaclitaxel, 3-p-, 6 α -hydroxypaclitaxel 등으로 대사를 억제한다는 보고²⁵⁻²⁷)와 일치하는 것으로 사료된다. 파크리탁셀의 항암요법을 받고있는 환자가 이차적으로 항고혈압약물을 투여 받게될 경우 니페디핀과 병용투여가 가능하므로 병용투여될 경우 파크리탁셀의 투여용량의 재조정이 필요하다고 사료된다. 그러나 앞으로 이에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

파크리탁셀의 경구투여시 생체이용률을 증가시키기 위해서, 니페디핀과 파크리탁셀의 병용경구투여와 전처리투여를 흰쥐에서 시도하였다. 니페디핀이 파크리탁셀의 생체이용효율과 약물동태 파라메타에 미치는 결과는 다음과 같다.

1. 혈장농도는 파크리탁셀(50 mg/kg)을 단독경구투여한 대조군에 비해 흰쥐에서 니페디핀(10 mg/kg)을 병용투여한군과 전처리군에서 0.5시간에서부터 24시간까지 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.
2. 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해서 니페디핀 병용경구투여군(10 mg/kg)과 전처리투여군에서 각각 유의성

($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 증가되었다.

3. 최고혈장농도(C_{max})는 대조군에 비해서 니페디핀 전처리군에서 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.
4. 소실속도정수(K_{el})는 대조군에 비해서 니페디핀 전처리투여군에서 유의성($p < 0.05$) 있게 감소되었다.
5. 소실반감기($t_{1/2}$)는 대조군에 비해서 니페디핀 전처리투여군에서 유의성($p < 0.05$) 있게 연장되었다.
6. 절대적생체이용률(AB%)은 대조군에 비해서 니페디핀 병용경구투여군(10 mg/kg)과 전처리투여군에서 유의성($p < 0.05$) 있게 증가되었다.

이상의 결과에서 파크리탁셀을 니페디핀과 병용경구투여시 대조군에 비해서 최고혈장농도증가, AUC 증가된 것은 니페디핀이 소장에 존재하는 P-glycoprotein의 억제를 초래하여 파크리탁셀의 소장흡수가 증가된 것으로 사료되며, 소실반감기의 연장, 소실속도정수의 감소는 파크리탁셀의 대사효소인 cytochrome P-450 3A4을 니페디핀에 의해 억제하였기 때문으로 사료된다.

파크리탁셀의 항암요법을 받고있는 환자가 이차적으로 항고혈압약물을 투여 받게될 경우 니페디핀과 병용투여가 가능하며 병용투여될 경우 파크리탁셀의 생체이용률을 증가시킬 수 있을 것으로 사료되나 앞으로 이에 대한 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

문 헌

- 1) Donehower, R. C., Rowinsky, E. K., Grochow, L. B. *et al.* : Phase I trial of taxol in patients with advanced malignancies. *Cancer Treat. Rep.* **71**, 1171 (1987).
- 2) Legha, S. S., Tenney, D. M. and Krakhoff, I. R. : Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J. Clin. Oncol.* **5**, 1232 (1987).
- 3) Einzig, A. I., Hochster, H., Wiernik, P. H. *et al.* : A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest. New. Drugs.* **9**, 59 (1991).
- 4) McGuire, W. P., Rowinsky, E. K., Rosenheim, N. B. *et al.* : Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasm. *Ann. Intern. Med.* **111**, 273 (1989).
- 5) Einzig, A. I., Wiernik, P. H., Sasloff, J. *et al.* : Phase II study and long-term follow up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **10**, 1748 (1992).
- 6) Einzig, A. I., Gorowski, E., Sadloff, J. *et al.* : Phase II trial of taxol in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Invest.* **9**, 133 (1991).
- 7) Sarosy, G., Kohn, E., Stone, D. A. *et al.* : Phase I study of taxol and granulocyte stimulation factor in patients with refractory ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* **10**, 1165 (1992).
- 8) Wiernik, P. H., Schwartz, E. L., Einzig, A. *et al.* : Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: Responses

- seen in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **5**, 1232 (1987).
- 9) Grem, J. L., Tutsch, K. D., Simon, K. L. *et al.* : Phase I study of taxol administered as a short iv infusion daily for 5 days. *Cancer Treat. Rep.* **71**, 1179 (1987).
 - 10) Rowinsky, E. K., Gilbert, M. R., McGuire, W. P. *et al.* : Sequences of taxol and cisplatin: A phase I and pharmacologic study. *J. Clin. Oncol.* **9**, 1692 (1991).
 - 11) Watkins, P. B. : The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **27**, 161 (1997).
 - 12) Wachter, V. H., Silverman, J. A., Zhang, Y. and Benet, L. Z. : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **87**, 1322 (1998).
 - 13) Ito, K., Kusuhara, H. and Sugiyama, Y. : Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption-theoretical approach. *Pharm. Res.* **16**, 225 (1999).
 - 14) Rahman, A., Korzekwa, K. R., Grogan, J., Gonzalez, F. J. and Harris, J. W. : Selective biotransformation of taxol to 6 α -hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res.* **54**, 5543 (1994).
 - 15) Sonnichsen, D. S., Liu, Q., Schuetz, E. G., Schuetz, J. D., Pappo, A. and Relling, M. V. : Variability in human cytochrome P450 paclitaxel metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**, 566 (1995).
 - 16) Walle, T. : Short communication; Taxol metabolism in rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* **46**, 1661 (1993).
 - 17) Sonnichsen, D. S. and Relling, M. V. : Clinical Pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin. Pharmacokinet.* **27**, 256 (1994).
 - 18) Harris, J. W., Rahman, A., Kim, B. R., Guengerich, F. P. and Collins, J. M. : Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res.* **54**, 4026 (1994).
 - 19) Henry, P. D. : Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* **46**, 1047 (1980).
 - 20) Sorokin, E. M., Clissold, S. P. and Brogden, R. N. : Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* **30**, 182 (1985).
 - 21) Guengerich, F. P., Brian, W. R., Iwasaki, M., Sari, M. A., Baarnhielm, C. and Berntsson, P. : Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J. Med. Chem.* **4**, 1838 (1991).
 - 22) Cavet, M. E., West, M. and Simmons, N. L. : Transport and epithelial secretion of the cardiac glycoside, digoxin, by human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Br. J. Pharmacol.* **118**, 1389 (1996).
 - 23) Tsuruo, T., Iida, M., Nojiri, H., Tsukagoshi, S. and Sakurai, Y. : Circumvention of vincristine and Adriamycin resistance *in vitro* and *in vivo* by calcium influx blockers. *Cancer Res.* **43**, 2905 (1983).
 - 24) Ramu, A., Spanier, R., Rahamimoff, H. and Fuks, Z. : Restoration of doxorubicin responsiveness in doxorubicin-resistant P388 murine leukaemia cells. *Br. J. Cancer* **50**, 501 (1984).
 - 25) Lehnert, M., Mross, K., Schueller, J., Thuerlimann, B., Kroeger, N. and Kupper, H. : Phase II trial of dexverapamil and epirubicin in patients with non-responsive metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer* **77**(7), 1155 (1998).
 - 26) Sridhar, R., Dwivedi, C., Anderson, J., Baker, P. B., Sharma, H. M., Desai, P. and Engineer, F. N. : Effects of verapamil on the acute toxicity of doxorubicin *in vivo*. *Journal of the National Cancer Institute* **84**(21), 1653 (1992).
 - 27) Horton, J. K., Thimmaiah, K. N., Houghton, J. A., Horowitz, M. E. and Houghton, P. J. : Modulation by verapamil of vincristine pharmacokinetics and toxicity in mice bearing human tumor xenografts. *Biochemical Pharmacology* **38**(11), 1727 (1989).
 - 28) Manrin, N., Catalin, J., Blachon, M. F. and Durand, A. : Assay of paclitaxel (Taxol) in plasma and urine by high performance liquid chromatography. *J. Chromato. B.* **709**, 281 (1998).
 - 29) Mase, H., Hiraoka, M. and Suzuki, F. : Determination of new anticancer drug, paclitaxel, in biological fluids by high performance liquid chromatography. *Yakugaku. Zasshi.* **114**, 351 (1994).
 - 30) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Program in Biomedicine* **16**, 203 (1983).