●特集／薬物間相互作用

3. 消化器領域（免疫領域を含む）

浜松医科大学第一内科*¹⁾ 浜松医科大学臨床研究管理センター²⁾遠州総合病院消化器内科³⁾杉本光繁¹⁾ 古田隆久²⁾ 白井直人³⁾ 小平知世¹⁾
西野眞史¹⁾ 伊熊睦博¹⁾ 菱田明¹⁾

1. はじめに

近年、高齢化に伴って複数の疾患を合併する率が増えていることから、医療現場において必然的に複数の薬物を併用して薬物治療を受ける機会が増加している。そのため薬物間相互作用による有害事象の発生は常に薬物治療上の大きな問題となっており、実際にその出現頻度が指数的に増加している。

薬物間相互作用とは、薬物の併用により生じる薬理作用の増強や抑制、あるいは予期しない薬理作用の発現のことをいい、薬物間相互作用による有害事象を予防するためには、個々の薬剤の特性を十分に理解して薬剤を併用投与する必要がある。薬物間相互作用は、血中における薬物動態の変化を伴う薬物動態学的なもの、薬物血中濃度の変化を伴わない薬力学的なもの、2種類に分けることができる。前者はその発生部位によって吸収、分布、代謝、排泄などに細分化される。その中で本稿では消化器系と免疫系の薬剤による薬物相互作用の up-to-date な話題と、その対策法について述べる。

2. 薬物動態学的相互作用

1) 吸収部位における相互作用

経口投与された薬剤は消化管内で溶解されることにより吸収可能な状態（形状）となる。吸収部位における相互作用には、消化管内の pH の変化、胃運動能の変化、それに伴う胃内容物の排泄速度の変化、複合体の形成、腸内細菌叢の変化などがあげられる。そのため消化管領域における薬剤としては、酸分泌抑制剤、消化管機能改善薬、抗コリン薬、多価イオンを含む制酸剤などには、薬物相互作用に影響を与えるために使

用上注意が必要となる（Table 1）。

(1) 金属カチオン含有制酸剤、消化性潰瘍治療薬とニューキノロン系抗生物質との相互作用

ニューキノロン系抗生物質は、鉄やアルミニウム、マグネシウムなどの金属カチオンと消化管内で金属キレート複合体を形成してしまうために、金属カチオンを含有する制酸剤や消化性潰瘍治療を併用する場合には消化管からの吸収量が低下し、ニューキノロン系抗生物質の抗菌活性が弱まることが知られている（Fig. 1, Table 1, 2）¹⁾。この金属キレート複合体は、金属カチオンとニューキノロン系抗生物質の抗菌活性の発現に重要な作用を示す 4-oxo-3-carboxyl 基との間で形成される。金属カチオンの中で、アルミニウムが金属キレートを最も形成しやすく、次いで銅、亜鉛、マグネシウム、カルシウムの順である。また牛乳や乳製品のように多量のカルシウムを含有する食品の摂取でも金属キレートを形成して吸収障害が生じるとする報告²⁾もあり、日常生活を送るうえで注意が必要となる。

ニューキノロン系抗生物質を、金属カチオンを含有する制酸剤や消化性潰瘍治療薬を定期的に内服している症例に対して併用する場合には、金属カチオンを含有していない薬剤に変更する必要がある。その中で、その併用を避けられない場合には、金属カチオンの影響の少ないニューキノロン系抗生物質を選択すべきである（Table 3）。または、ニューキノロン系抗生物質を内服する 3～6 時間前、あるいは内服後 2 時間以降に内服することによりニューキノロン系抗生物質の吸収障害は回避することが可能となり、薬物投与方法に工夫をする必要がある³⁾。

他に、金属カチオンを含有しニューキノロン系抗生

Key words : pharmacodynamic drug interaction, gastroenterology, immunology

*〒 431-3192 浜松市半田山 1-20-1

Table 1 吸収相における薬物間相互作用

機序	薬剤	併用薬	作用
消化管内 pH 変化	Tetracycline	胃酸分泌抑制剤	吸収阻害
	Warfarin		
	Digitalis		
	Phenobarbital		
	Gliclazide		
	Aminophylline		
消化管運動の変化	Gliclazide	胃酸分泌抑制剤	吸収促進
	Itraconazole		
	Paracetamol	消化管運動促進剤	吸収促進
	Levodopa		
	Digoxin		
	Paracetamol		
キレート形成	Riboflavine	抗コリン性鎮痙剤	吸収促進
	Levofloxacin		
	Tetracycline	カチオン含有薬	吸収阻害
	Etidronate		
吸着	Warfarin	Cholestyramine	吸収阻害
	Digoxin		
小腸粘膜での代謝	Nifedipine	Rifampicin	代謝亢進

Fig. 1 金属カチオンとニューキノロン系抗生剤の薬物間相互作用

物質と相互作用を示す可能性がある物質として、鉄欠乏性貧血の際に内服する経口鉄製剤などがある。

また、ニューキノロン系抗生物質の他に金属カチオン含有制酸剤、消化性潰瘍治療薬と金属キレートを形成する薬剤に tetracycline, minocycline, alendronate sodium hydrate, etidronate などがある。

(2) 消化性潰瘍治療薬と itraconazole との相互作用

経口内服薬は胃内で胃酸による影響を受け、胃液 pH により薬剤の溶出性や安定性に影響を及ぼされ、薬剤の吸収率が変化することにより薬効が異なる。抗真菌剤である itraconazole は、単独投与時と比較して omeprazole 併用時には AUC_{0-24} と C_{max} は各々

Table 2 金属カチオンを含有する制酸剤、消化性潰瘍治療薬

種類	薬剤名
制酸剤	Magnesium oxide, Aluminium hydroxide, Natural aluminium silicate
消化性潰瘍治療薬	Suralfate, Sodium alginate, Polaprezinc
その他	Magnesium sulfur, Sodium ferrous citrate, Ferrous fumarate, Milk

Table 3 ニューキノロン系抗生剤の金属カチオンへの影響

程度	薬剤名
小さい	Ofloxacin, Sparfloxacin, Fleroxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin
中間	Enoxacin, Tosufloxacin tosilate
大きい	Ciprofloxacin HCl, Norfloxacin

64%, 66%に減少し、抗真菌効果は減弱することが報告されている⁴⁾。これはプロトンポンプ阻害剤投与により胃液 pH が中性域となり、itraconazole の溶出性に変化が生じたことが示唆される。

Itraconazole のように胃液酸度が低下することにより吸収率が低下する薬剤は他に tetracycline や dipyridamole などがあげられ、逆に吸収率が上がる薬剤としてジギタリス製剤である digitoxin や digoxin, スルホニル尿素製剤である gliclazide や glibenclamide などがあげられる。

Fig. 2 非ステロイド系抗炎症薬と methotrexate の有害事象発生機序

2) 分布部位における相互作用

血中に吸収された薬剤は、蛋白質と結合して存在する結合型と蛋白と結合していない非結合型（遊離型）との2種類が存在する。この中で非結合型薬剤が局所において薬理作用を示し、同時に肝臓で代謝されたり、腎臓から排泄されたりする。一般的に酸性薬剤はおもにアルブミンと結合し、塩基性薬剤はアルブミンの他に α_1 -酸性糖蛋白と結合する。そのため、同様の性質をもつ薬物を併用した場合には、酸性薬物間、あるいは塩基性薬物間の蛋白結合において競合作用が生じて薬物間相互作用が生じるのである。

(1) Methotrexate と非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の相互作用

Methotrexate の細胞毒性は薬物血中濃度に伴う細胞接触時間に依存する。NSAIDs は種々のメカニズムにより methotrexate の体内動態に影響を与えることが知られている (Fig. 2, Table 4)。NSAIDs は競合作用によって methotrexate と血漿蛋白が結合することを阻害し、非結合型の methotrexate の血中濃度を増加させることにより有害事象を発生させる⁵⁾。

他のメカニズムとして NSAIDs は腎臓内でプロスタグランジンの産生を阻害することにより腎血流量を減少させ、糸球体濾過量を減らすことにより methotrexate の排泄時間を遅延させる (Fig. 2)。また methotrexate は尿細管の上皮細胞のジカルボン酸/有機アニオン交換輸送などによって血液内より尿細管上皮細胞内に取り込まれるが、NSAIDs によりその輸送系が阻害される⁶⁾。

高齢化社会が進む中で低用量 aspirin による抗凝固療法を必要とする対象者が増しており、同様のメカニズムにより薬物間相互作用を引き起こす機会が増すこ

Table 4 Methotrexate の体内動態に影響を与える非ステロイド系抗炎症薬

薬物動態	薬剤名
非結合型の増加	Aspirin, Trisalicyclic acid
除去半減期延長	Aspirin, Indomethacin, Tolmetin
総クリアランスの減少	Aspirin, Indomethacin, Ibuprofen, Ketoprofen, Sulindac, Tolmetin, Naproxen, Trisalicyclic acid
腎クリアランスの減少	Aspirin, Ibuprofen, Trisalicyclic acid

Table 5 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 と CYP3A4 を阻害する薬剤

CYP	薬剤名
CYP1A2	Enoxacin, Ciprofloxacin HCl, Fluvoxamine
CYP2C9	Salazosulfapyridine
CYP2C19	Omeprazole, Amiodarone hydrochloride, Fluvoxamine
CYP3A4	Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazole, Cimetidine, Omeprazole, Quinidine sulfur, Verapamil HCl, Estradiol, Grape fruit juice

とは確実であり注意が必要と考えられる。

3) 代謝部位における相互作用

経口投与された脂溶性薬剤は消化管内で吸収された後に肝臓に運ばれるが、その後薬物代謝酵素のチトクローム (CYP) P450 により代謝される場合 (第 I 相反応) と、グルクロン酸転換酵素や硫酸転換酵素などの他の酵素により代謝される (第 II 相反応) 場合などにより体外に排泄されやすい型に変換される。この種類の相互作用は、数種類の薬剤を投与することによって代謝阻害と代謝誘導の2種類が存在し、薬物間相互作用を示す (Table 5)。

Fig. 3 Cimetidine と aminophylline の有害事象発生機序

(1) Cimetidine と aminophylline の相互作用 (代謝阻害)

Cimetidine はイミダゾール環を有しており、それが CYP のヘム鉄に配位するために非選択的に CYP の酵素阻害が生じる。すべての CYP はヘム鉄を有しているために、cimetidine は分子種にかかわらずに非特異的に CYP を阻害する可能性があるが、とくに CYP3A4 に対する阻害作用が強いとされている⁷⁾。

Aminophylline は CYP を介して代謝を受けるため、cimetidine の併用により aminophylline の代謝が阻害され、aminophylline の血中濃度が上昇し、中毒症状が出現する可能性がある (Fig. 3)。

Cimetidine は CYP で代謝されるすべての薬剤の代謝に影響を及ぼす可能性があることから、この相互作用は aminophylline に限られたことではなく、I 型抗不整脈薬である procainamide HCl との相互作用による QT 間隔の延長や RR 間隔の延長などの報告⁸⁾や、 β 遮断薬である labetalol HCl との相互作用による低血圧など⁹⁾多くの報告がある。

一方、cimetidine 以外の H₂ 受容体拮抗剤である ranitidine や famotidine はイミダゾール環をもたないことから影響を与えないとされるが、ranitidine は cimetidine の 1/10 程度の親和性があり、同薬剤を併用する際には同様に注意が必要である。

また、cimetidine に関する up-to-date な話題として、代謝拮抗薬である 5-FU 製剤と cimetidine を併用した際に大腸癌の術後の生存率の向上がある。大腸癌手術後の 10 年の生存率は術後の 5-FU 単独投与群では 49.8% であるのに対して、cimetidine 800 mg を併用した群では 84.6% と有意に上昇した¹⁰⁾。これは cimetidine が癌表面の sialyl Lewis-X や sialyl Lewis-A 抗原に作用して転移を抑制した可能性が考えられている¹⁰⁾。しかし cimetidine は、5-FU の代謝を阻害することにより血中濃度を上昇させることが知

Fig. 4 Omeprazole と clarithromycin の薬物間相互作用

られており¹¹⁾、cimetidine と 5-FU の併用は薬物間相互作用の観点からは副作用出現の増加が危惧されるために注意が必要である。

(2) Omeprazole と clarithromycin の相互作用 (代謝阻害)

H. pylori の除菌療法は、omeprazole を代表とするプロトンポンプ阻害剤と amoxicillin, clarithromycin の 3 剤によって行われ、7 日間の内服期間で約 75~85% 前後の除菌率が得られる¹²⁾。この除菌療法のレジメンでは、omeprazole と clarithromycin との間に薬物間相互作用が生じる。

Clarithromycin は、CYP3A4 によって代謝されるだけではなく、プロトンポンプ阻害剤のスルホン化の際に必要な CYP3A4 の強力な阻害物質でもある (Fig. 4)。実際に omeprazole の血中濃度は、単独投与時よりも clarithromycin 併用時のほうが血中濃度は上昇する (Fig. 5 A)¹³⁾。このことは薬物間相互作用により omeprazole の代謝に関与する CYP3A4 や CYP2C19 による代謝が阻害され、血中濃度が上昇することを意味し、その結果 omeprazole の酸分泌抑制効果が増強する可能性が考えられる。また、clarithromycin は一部が CYP2C19 で代謝されることから、その血中濃度も CYP2C19 遺伝子多型間で異なる (Fig. 5 B)。Omeprazole, lansoprazole, rabeprazole などのプロトンポンプ阻害剤は、肝臓で薬物代謝酵素の CYP2C19 によって代謝されることから、その酵素の遺伝子多型により薬剤の血中濃度が異なり、それに伴って酸分泌抑制効果も異なることも知られている^{14~16)}。

また、同様な機序により clarithromycin は CYP 3A4 により代謝する薬剤と薬物間相互作用を示す可能

Fig. 5 Omeprazole と clarithromycin の薬物間相互作用における血中濃度への影響
(文献 13 より引用、一部改変)

性があり、tacrolimus や cyclosporin などの免疫抑制剤も CYP3A4 で代謝されることから同時投与により腎毒性などの副作用の出現に注意する必要がある。

(3) Cisapride と抗真菌剤の相互作用 (代謝阻害)

消化管運動改善薬である cisapride は用量依存性に QT 時間の延長をきたすことが知られており、新生児や乳児など濃度が上昇しやすい状態で投与する際には少量から慎重投与し、過度に血中濃度が上昇しないようにする必要がある¹⁷⁾。

Cisapride は肝臓でもおもに薬物代謝酵素の CYP3A4 によって代謝される。一方、アズール系抗真菌薬は真菌の CYP を阻害することによって抗真菌作用を示すが、これらの薬剤は人の CYP も阻害するために CYP によって代謝される種々の薬物の代謝に影響を与える可能性がある (Fig. 6)。したがって、Table 3 で示すような薬剤と cisapride を併用する際には cisapride の血中濃度が上昇する可能性があり、常に QT 延長を起こすことがあることを念頭に置く必要がある。

実際 cisapride 発売後に不整脈を引き起こした報告の中で、その 56% にアズール系抗真菌剤やマクロラ

Fig. 6 Cisapride とアズール系抗真菌剤の有害事象発生機序

イド系抗菌剤が併用されている¹⁸⁾。また、amoxicillin や ST 合剤との併用でも QT 延長を引き起こす可能性が示唆され、消化器領域では *H. pylori* の除菌療法時に注意が必要であるが、cisapride は現在本邦において発売中止となっている。

(4) Azathioprine/6-mercaptopurine (6-MP) と salazosulfapyridine との相互作用 (代謝阻害)
免疫抑制剤である azathioprine/6-MP は、難治性の潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の緩

Fig. 7 Azathioprine と salazosulfapyridine の薬物間相互作用

解維持療法の際に使用される。Azathioprineは、消化管より吸収後、速やかに非酵素的に6-MPに変換される (Fig. 7)。その後、この6-MPの一部はthiopurine S-methyltransferase (TPMT) によって代謝されるが、炎症性腸疾患の治療で頻用される salazosulfapyridine や mesaladine は、TPMT の活性を阻害することが知られている¹⁹⁾。したがって、TPMT 活性が低くなることにより活性代謝物の1つである6-thioguanine nucleotide (6-TGN) の産生が増加し、6-MP の臨床効果の発現増加が予想される。一方で、6-TGN は骨髓抑制作用を示し、血中の6-TGN 濃度と末梢血中の好中球数および白血球数間には負の相関が報告されており、白血球減少などの副作用の出現のリスクも増加することから注意が必要となる。

TPMT には遺伝的な多型性があることも知られており、代謝酵素が欠損した群では6-TGN への代謝が増し、azathioprine/6-MP の副作用が出現する可能性がある²⁰⁾。

また、azathioprine/6-MP の代謝の中で allopurinol と薬物間相互作用を示す。Allopurinol は、xanthine oxidase を阻害することにより肝での6-MP から6-thiouric acid への代謝が抑制され、活性代謝物である6-TGN 濃度が増す。したがって免疫抑制効果が増し、臨床効果の増強とともに骨髓抑制効果が増加することが知られている (Fig. 7)²¹⁾。

Table 6 CYP3A4 を誘導する薬剤

薬剤	CYP3A4 活性比
Rifampicin	3.7~24.0
Dexamethasone	3.4~11.7
Phenobarbital	4.0~33.0
Phenytoin	5.0~8.0
Carbamazepine	16.0

(5) 5-HT₃受容体拮抗剤と rifampicin の相互作用 (酵素誘導)

Ondansetron はおもに肝臓で水酸化や脱メチル化などの酸化反応を受けた後、さらにグルクロン抱合あるいは硫酸抱合されて尿中に排泄される。酸化反応はCYPにより代謝されるが、rifampicin はCYPを誘導することが知られている (Table 6)²²⁾。したがって、rifampicin が代謝酵素を誘導するために ondansetron の吸収量は減少することにより血中濃度は減少する。そのため ondansetron が投与されている際に rifampicin を投与するときには、ondansetron の投与量を増やす必要がある。また、他の5-HT₃受容体拮抗剤もCYPで代謝されるために同剤の影響を受ける可能性がある。

4) 排泄部位における相互作用

薬剤の排泄機構には胆汁排泄型と腎臓排泄型の2種類が存在する。前者は薬物相互作用の観点よりP-糖蛋白質を介する輸送系が注目されている。P-糖蛋白

Fig. 8 Rabeprazole と famotidine の薬物間相互作用

(文献 26 より引用, 一部改変)

質の基質である薬剤が体内に入った場合には、P-糖蛋白質により消化管内や胆汁中に排泄されるが、P-糖蛋白質の阻害作用のある薬剤が入った場合には薬剤の消化管内や胆汁中への排泄が阻害されることにより薬剤の薬効が増すことになる。

(1) Omeprazole と methotrexate の相互作用

Methotrexate はおもに腎臓の遠位尿細管より H^+ / K^+ -ATPase により H^+ とともに尿細管腔へ分泌されることにより体外へ排泄される。Omeprazole もまた同様の薬理作用を示して H^+ および methotrexate の尿中への排泄を阻害する。そのために、methotrexate の除去半減期は延長し、methotrexate の血中濃度上昇が生じ、薬理作用が増すことになる。

(2) プロトンポンプ阻害剤と P-糖蛋白質の相互作用

P-糖蛋白質は小腸や胆管の上皮に発現し、上皮細胞に到達した薬剤を再度消化管内にくみ出す働きをしていることから、高発現している場合には薬剤の吸収率を低下させる方向に作用する。また、P-糖蛋白質をコードする MDR 1 遺伝子には遺伝子多型が存在し、その多型により P-糖蛋白質の発現量が変わり、薬物代謝に影響を及ぼす²³⁾。プロトンポンプ阻害剤は P-糖蛋白質の基質であり、lansoprazole は omeprazole や pantoprazole と比較して P-糖蛋白質の影響を強く受けることが報告され²⁴⁾、その血中濃度は P-

糖蛋白質の阻害剤である digoxin を投与することにより濃度依存性に上昇する²⁴⁾。なお、digoxin の濃度は omeprazole の投与によっても増加する。

また、MDR 1 の遺伝子多型は PPI の血中濃度を変えることにより *H. pylori* 除菌治療の成否に影響を及ぼす可能性が示されており²³⁾、今後症例の蓄積が待たれるところである。

3. 薬力学的相互作用

薬物間相互作用の中で薬物の血中濃度の変化を伴わない薬力学的な相互作用は約 35%を示す。両薬剤を併用することにより相加、相乗、あるいは拮抗するものであり、多くの場合はその発生機序は不明である。

1) Rabeprazole と famotidine の薬物間相互作用

プロトンポンプ阻害剤の血中濃度と酸分泌抑制効果は CYP2C19 遺伝子多型に依存するのに対して、ヒスタミン受容体拮抗剤は CYP により代謝されずに尿中に排泄される。そのために酸分泌抑制効果が乏しい CYP2C19 遺伝子多型の homozygous EM 群は、プロトンポンプ阻害剤よりもヒスタミン受容体拮抗剤のほうが夜間の酸分泌抑制効果が強いことが知られている²⁵⁾。またプロトンポンプ阻害剤に抵抗性を示す症例に対しては、プロトンポンプ阻害剤を単に増量するよりもヒスタミン受容体拮抗剤を追加投与したほうが有効である (Fig. 8)²⁶⁾。この併用投与が有効であるのは

homozygous EM 群と heterozygous EM 群であり、PM 群では単独でも十分な酸分泌抑制効果が得られるために併用投与の意義は少ないといえる。

4. おわりに

薬剤の併用により前述のごとく種々の薬物間相互作用が生じる可能性がある。したがって実際の臨床の現場に携わる医療者は薬剤の特性を十分に理解して適切な薬剤の選択を行う必要がある。多様化する医療体系の中で臨床薬理学的な知識の重要性は今後増すことが予想され、常に up-to-date な知識を得ることが必要である。

文 献

- Sanchez Navarro A, Martinez Cabarga M, Dominguez-Gil H, Hurler A. Comparative study of the influence of Ca^{2+} on absorption parameters of ciprofloxacin and ofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1994; **34**(1): 119-25.
- Dudley MN, Marchbanks CR, Flor SC, Beals B. The effect of food or milk on the absorption kinetics of ofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; **41**(6): 569-71.
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997; **32**(2): 101-19.
- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**(2): 159-61.
- Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1991; **34**(12): 1514-20.
- Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, Kanai Y, Endou H. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J Biol Chem* 1997; **272**(30): 18526-9.
- Somogyi A, Muirhead M. Pharmacokinetic interactions of cimetidine 1987. *Clin Pharmacokinet* 1987; **12**(5): 321-66.
- Bauer LA, Black D, Gensler A. Procainamide-cimetidine drug interaction in elderly male patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; **38**(4): 467-9.
- Daneshmend TK, Roberts CJ. Cimetidine and bioavailability of labetalol. *Lancet* 1981; **1**(8219): 565.
- Matsumoto S, Imaeda Y, Umemoto S, Kobayashi K, Suzuki H, Okamoto T. Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. *Br J Cancer* 2002; **86**(2): 161-7.
- Harvey VJ, Slevin ML, Dilloway MR, Clark PI, Johnston A, Lant AF. The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil. *Br J Clin Pharmacol* 1984; **18**(3): 421-30.
- Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69**(3): 158-68.
- Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; **66**(3): 265-74.
- Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**(suppl 3): 27-36.
- Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**(12): 1929-37.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **76**(4): 290-301.
- Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; **155**(7): 765-8.
- Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; **335**(4): 290-1.
- Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**(1): 79-85.
- Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; **118**(6): 1025-30.
- Kennedy DT, Hayney MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother* 1996; **30**(9): 951-4.
- Reinach B, de Sousa G, Dostert P, Ings R, Gugenheim J, Rahmani R. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1999; **121**(1): 37-48.
- Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Starzynska T, et al. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; **61**(5-6): 375-9.
- Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2001; **364**(6): 551-7.
- Shirai N, Furuta T, Xiao F, et al. Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric acid inhibition during the daytime and night-time in different CYP2C19 genotype groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**(4): 837-46.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005; **77**(4): 302-11.