第85回総会教育講演

V. PK/PD理論に基づく抗酸菌症の治療

花田　和彦

要旨：薬物による効果・副作用は，体内動態（Pharmacokinetics : PK）上の過程と薬力学（Pharmacodynamics : PD）上の過程を経て発現される。これらPKとPDを区別してそれぞれの特性を明らかにし，その両者を統合することにより，合理的な薬物療法を行うための投与設計が可能であると考えられる。一般に抗菌薬のPDは，薬物の濃度に比例して抗菌作用を示す濃度依存性，およびMIC以上の濃度に接触している時間に比例して作用を示す時間依存性に大きく分類されている。RFPおよびINHのPK/PDは，両薬物の抗菌効果が最大血中薬物濃度（Cmax）あるいは血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）と強く相関することが報告され，両薬物の抗菌効果を十分発揮するためにCmaxあるいはAUCを維持する投与が必要であると考えられる。またCAMはRFPとの併用療法が推奨されているが，RFPはCAMの代謝を亢進させ，血中濃度を大きく低下させる。臨床効果には明らかなCAMの用量依存性が報告されていることから，よりCAMの血中濃度の個体差を克服することの必要性が示唆される。このように抗酸菌症の治療薬におけるPK/PD情報が集積され始めている。今回，PK/PDの基礎と抗酸菌症の治療に用いられる主要な薬物のPK/PDの特徴を整理し，さらに薬物濃度の決定因子について考察したい。

キーワーズ：結核，MAC症，Pharmacokinetics/Pharmacodynamics（PK/PD），薬物濃度の決定因子，投与設計

1. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics（PK/PD）の基礎

薬物による効果・副作用は，投与された薬物，特にタンパク等の高分子物質と結合していない遊離形薬物が作用部位に到達する体内動態（Pharmacokinetics : PK）上の過程と，作用部位に到達した薬物がターゲットと相互作用し，最終的な薬理作用を発現するまでの薬力学（Pharmacodynamics : PD）上の過程を経て発現される（Fig. 1）。これらPKとPDを区別してそれぞれの特性を明らかにし，その両者を統合することにより，合理的な薬物療法を行うための投与設計が可能であると考えられる。

血管外投与された薬物は，生体膜を透過し体内に吸収され（吸収 : absorption），血液とともに各組織へ運ばれ（分布 : distribution），肝臓では主に代謝，腎臓から排泄され消失する（代謝 : metabolism，排泄 : excretion）。このうち，一部の薬物が標的臓器・組織に運ばれ，ターゲットと相互作用して最終的な薬効を示す（Fig. 1, 2）。一般に血液中で薬物は生体内の高分子（アルブミンやα1酸性糖タンパク質）と可逆的に結合しており，生体膜を通過できるのは結合していない遊離形薬物のみである（Fig. 2）。これらの体内動態を決定する主要な薬物動態パラメータは，バイオアベイラビリティ（BA），分布容積（Vd）およびクリアランス（CL）である。BAは全身作用を引き出すための全身循環血に到達する薬物量・速度を決め，Vdは体内薬物量を血液中薬物濃度に換算するためのみかけの容積，そしてCLは体内からの薬物の消失の程度を決定するパラメータであり，血中薬物濃度の推移を決定する重要なパラメータである。

標的臓器・組織に移行した遊離形薬物の一部は，ターゲットと相互作用し薬理効果を示すが，この標的臓器内遊離形薬物濃度と作用の強度の間に法則性を見いだして

明治薬科大学薬剤学教室

連絡先：花田和彦，明治薬科大学薬剤学教室，〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1（E-mail : hanada@my-pharm.ac.jp）
（Received 1 Sep. 2010）

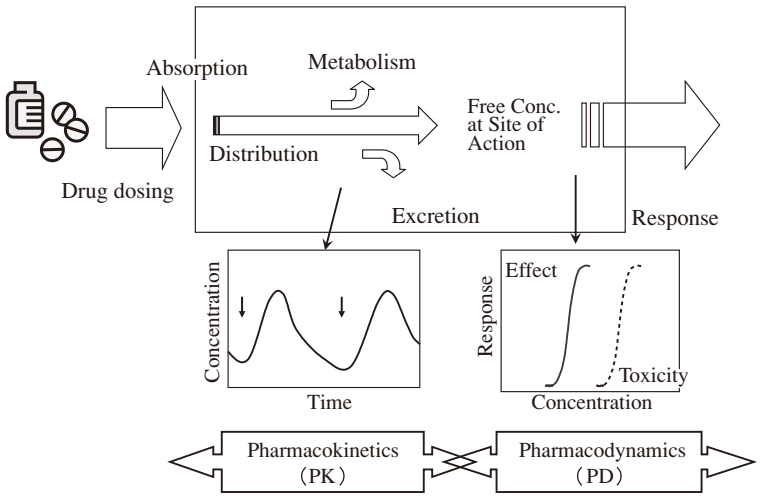

Fig. 1 Concept of pharmacokinetics and pharmacodynamics

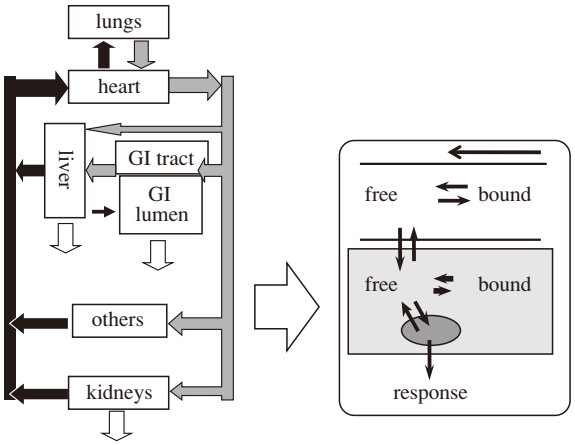

Fig. 2 Drug disposition in the body and relationship between free concentration and response

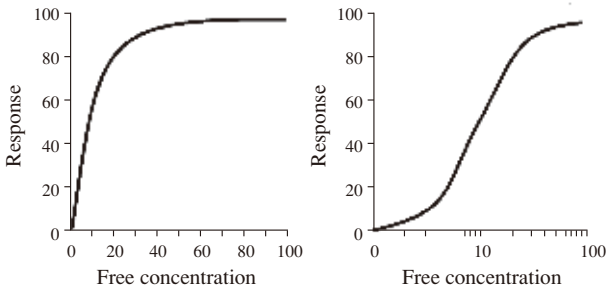

Fig. 3 Relationship between free concentration and response

いくことになる。一般に濃度と作用の強度の関係はFig. 3に示すようなシグモイド曲線で説明されることが多い。ある受容体と薬物の相互作用を考えると，薬物濃度が相対的に低い場合には遊離形と複合体の比率は一定であるが，薬物濃度が受容体の数に近づくほど高い場合には，次第に複合体形成は飽和していき，作用の強度は頭打ちとなる（Fig. 3）。このように薬物のPK/PDは対象とする薬物の用法・用量を決定する根拠となる情報を与える。ここで，通常は臓器内薬物濃度を測定することはできないため，血中薬物濃度を用いることになる。ただし，分布に特殊なトランスポーターの関与がなく，Fig. 2に示すように臓器内遊離形濃度が血液中遊離形薬物濃度と平衡関係になっている条件が必要となる。

2. 抗菌薬のPK/PD理論について

一般に抗菌薬のPDは，大きく2つの殺菌パターンにより分類されている。アミノグリコシド系抗生物質やフルオロキノロン系抗生物質などは濃度依存性の抗菌作用を示し，ペニシリンやセファロスポリン系抗生物質は時間依存性の抗菌作用を示すと考えられている[1]（Table 1）。前者は，接触する薬物の濃度に比例して抗菌作用を示すものであり，後者はある閾値以上の薬物濃度（抗菌薬の場合はMICが用いられている）に接触している時間（T＞MIC）に比例して作用を示すものと捉えることができる。また抗菌作用のメカニズムから考えると，細胞内に作用する薬物は濃度依存性の作用を示すものが多く，細胞壁に作用する薬物では接触している時間が作用の強度を決定するものが多い。これらの分類は特に動物感染モデルでの検討により明らかにされている。例えば，肺炎桿菌を感染させたマウスに，種々の投与量でcefotaximeを投与し，残存する菌数とPKパラメータであるCmax，AUC，T＞MICとの関係を図示すると，CmaxやAUCで示される血中薬物濃度よりも，T＞MICと非常に良好な相関関係が示されている[1]。一方，キノロン系抗菌薬では濃度が高いほど作用が強いことが*in vitro*や動物感染モデルで明らかにされ，さらに臨床試験においてもピー

Table 1 PK/PD parameters of drugs

Parameter	Goal of dosing regimen	Drugs
Cmax/MIC	Maximize concentration	Aminoglycosides, fluoroquinolones, ketolides, daptomycin, metronidazole, amphotericin B
T＞MIC	Maximize duration of exposure	β-Lactams, macrolides, clindamycin, oxazolidinones, flucytosine
AUC/MIC	Optimize amount of drug	Azithromycin, tetracyclines, vancomycin, fluconazole

ク濃度の重要性が示されてきた[2]。このように抗菌薬では作用の強度と薬物濃度の関係から，対象とする抗菌薬のPDの決定因子を理解することが，その薬剤を有効に使用するための投与設計には重要な情報となることがわかる。ここで，それらの決定因子についてFig. 4にまとめた。単回投与後の血中薬物濃度の時間推移を示しているが，最大濃度がCmax，血中薬物濃度の累積値であるAUCおよびMICを血中薬物濃度が超えている時間がT＞MICである。単純に考えると，濃度依存性の抗菌作用を示す薬物はピーク濃度の維持を，時間依存性の薬物は平均濃度の維持を目標に，それぞれ投与間隔の調整，投与量の調整を行うこととなる。

この特徴をもとに選択した抗菌薬の作用を十分引き出すための体液中薬物濃度を原因菌に対して個別に設定し，次に適切な血中薬物濃度を達成するための投与量・投与方法を，薬物のPK特性，特に血中遊離形薬物濃度を決定するパラメータと変動要因をもとに決定していくことになる。

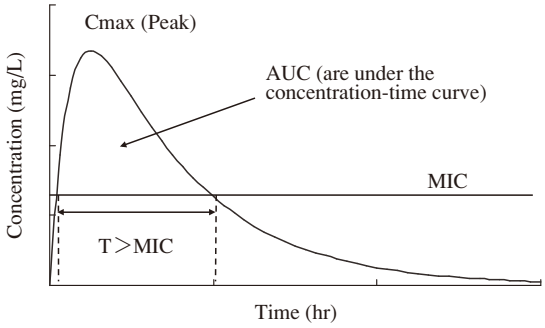

Fig. 4 Pharmacokinetic parameters associated with antibacterial effects

3. 抗結核薬のPK/PD

結核治療のkey drugsであるrifampicin（RFP）およびisoniazid（INH）のPK/PDに関する報告では，両薬物の抗菌効果が最大血中薬物濃度（Cmax）あるいは血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）と強く相関することが，*in vitro*実験系ならびに動物モデルを用いた検討から示されている[3)4)]。これらの結果は両薬物の抗菌効果を十分発揮するためにCmaxあるいはAUCを維持する投与が必要であると考えられる。つまり，いったんPK/PDの関係がわかれば，感受性試験結果とともに，目標とする体内薬物濃度を得るために体内動態の個体差を克服する投与設計を考えていけばよいことになる。しかしながら，結核治療において，一定条件下で標準治療を行えば，ほとんどの患者で菌の陰性化が得られるため，菌陰性化率の向上という目的よりも，近年治療期間をより短縮する目的に検討され始めている[5)6)]。Diaconらは，Early Bactericidal Activity（EBA）がRFPの投与量に比例して増加することを示した[6)]。またこの研究では血中濃度がモニタリングされており，AUCは投与量にほぼ比例して増加したが，Cmaxは比例せず，少なくともEBAという効果の指標にはAUCが決定因子となることが示唆されている。またGumboら[7)]は耐性に関する検討を行っており，RFP-resistant subpopulationに対してAUCではなくCmaxが抑制の決定因子であることを報告している。

一方，INHは先に示したように，作用はCmaxあるいはAUCと強く相関することから，濃度依存性のタイプと推定される。しかしながら，ある濃度を超えると菌増殖抑制率は頭打ちの傾向を示していること[4)]，さらにヒトにおける検討では投与量が150 mg/dayを超えると効果はplateauになるという報告[8)]があることから，時間依存的な作用ももつことが示唆される。

Pyrazinamide（PZA）は，結核菌中の酵素により，活性体であるピラジン酸に変換され作用すると考えられているが，作用機序は明確になっておらず，PK/PDに関する情報（主に血中薬物濃度と抗菌効果の関係）は得られていない。PZA 1日1回および2回投与の患者を対象として，用法と効果・副作用について比較調査した結果[9)]では，喀痰塗抹および培養の陰性化を指標とした効果には，1回投与群のほうが効果の高いこと，一方，PZAに特徴的な肝障害および関節痛などの副作用は両群間で差は認められなかったことから，PZAは分割投与よりも1回投与のほうが優れていることを示した。これらの結果は，PZAが濃度依存性の抗菌作用を示すことを示唆していると考えられる。

セカンドラインの薬剤に関する詳細な検討は報告され

ていないが，作用機序から推定された分類がDouglasとMcLeod[10]によりまとめられている（Table 2）。これらの薬物に対しては今後の検討が待たれる。

結核菌の増殖速度やライフサイクルには特徴があり，上記の研究は主にLog-phase growth bacilliが対象となっているため，さらなる検討が必要と考えられる。

4. MAC症治療薬のPK/PD

MAC症の薬物治療において，マクロライド系抗生物質，特にclarithromycin（CAM）は欠かせない薬物になっている。MAC症に対するCAMのPK/PDの検討は行われていないが，肺炎球菌を感染させたマウスを用いた検討[11]では，AUC/MICが最も菌増殖抑制の程度と相関していることが示されている。

Hasegawaらのカルテ調査[12]によると，アメリカ胸部学会の診断基準に基づきMAC症と診断され，CAM，RFPおよびethambutolを含む初期治療を受けた患者において，菌陰性化率はCAMの投与量が400 mg/dayに比べ，800 mg/dayの患者群で大きく改善することが示された（56% vs. 92%）。菌の陰性化としての臨床効果は，CAMの用量依存性が認められていることから，よりCAMの血中濃度の個体差を克服し，十分な体内薬物量を維持することが必要とされる。特に標準的治療法ではRFPとの併用療法が行われるが，RFPはCAMの代謝を亢進させ，血中CAM濃度をRFP非併用時の10～20%に低下させることが報告[13,17,18]されているため，CAMの血中濃度の個体差要因としての寄与は大きいと考えられる。リファマイシンとCAMとの相互作用については，次節で紹介する。

5. Pharmacokineticsの個体差

患者間の個体差を克服し，個々の患者に対してより有効な薬物療法を行うことが求められる。最終的な効果には多くの要因が影響するが，大きくはPKの要因とPDの要因に分離でき，それぞれを分離して考えていく。MAC症に対するRFPの感受性試験などを除けば，多くは感受性試験が得られるため，PDについては情報が得られると考えられる。そのため，治療効果の個体差を克服するために，PKの個体差を明確にし，個々の患者における投与設計を考えていくことになる。ここではPKの素過程について，吸収過程における変動要因，薬物消失（肝臓での代謝や腎臓での排泄）過程における変動要因について考察していく。

5-1 薬物の吸収過程における変動

〔Rifampicinの吸収〕

結核治療において，標準治療薬に感受性が確認され，標準治療を行えば，ほとんどの患者で菌の陰性化が得られる。しかしながら，標準治療を行っても反応性が不良の患者群が数パーセント存在する[14]。感受性が確認されており，First line drugsによる標準治療が開始された124名の患者を対象として，血中濃度モニタリングが行われた[14]。採血は空腹時投与後の1.5～2.5時間の間で行われている。124名中，6名が反応不良と判断され，それらの患者の血中RFP濃度値は想定される濃度よりも低いことが示された。そこで，それらの患者に対し，RFPの投与量を増量した結果，彼らの目標とした濃度に到達させることができた。さらに治療のアウトカムも改善されたことが報告されている。またHIV患者における結核治療においても，RFPのmalabsorptionが報告されているが，RFPの増量により十分な血中濃度が維持できたことが示されている[15]。これらの結果から，標準治療に対して反応が十分ではない患者には反応不良の原因のひとつとしてRFPの吸収の個体差を考える必要がある。

〔吸収過程における相互作用〕

併用する薬剤により，一部の薬物吸収が有意に低下することが明らかにされている。例えば，近年結核の治療に重要となってきたキノロン系抗菌薬と金属イオンとの相互作用である。水酸化アルミニウムを含むマーロックスとの同時服用により，Moxifloxacinの体内曝露量が60%まで減少することが報告されている[16]。これはキノロン系抗菌薬がアルミニウムイオンと不溶性の複合体を形成し，吸収が抑制されてしまうためである。この場合には服用時間をずらすか，他の金属イオンを含まない制酸剤に変更する必要がある。

5-2 薬物のクリアランスの変動

〔Rifampicinによる酵素誘導〕

RFPは肝臓内薬物代謝酵素を誘導することが知られている。現在使用される抗結核薬がその代謝酵素誘導に影響を受けることはあまりないが，MAC症に使用され

Table 2 Suggested PK/PD classification of antituberculosis drugs

Parameter	Drugs
Cmax/MIC	Aminoglycosides, fluoroquinolones, rifampicin, and pyrazinamide appear to act inside the mycobacterial cell.
T＞MIC	Cycloserine, ethambutol, ethionamide, isoniazid and thiacetazone appear to be active against the mycobacterial cell wall.

るCAMは大きく影響を受けることが知られている。Yamamotoら[17]とTakiら[18]の報告ではいずれもRFP併用により，CAMの血中濃度が非併用時の約20%にまで低下することが示されている。昨年承認されたrifabutinはRFPに比べ，酵素誘導の程度は小さい。Wallaceらの報告[19]では，CAMの血中最大濃度がRFP併用で13%，rifabutin併用では37%と報告されている。このようにCAMはRFPによる酵素誘導の影響を強く受けるが，この相互作用では代謝酵素の量が増加しているため，服用時間をずらしても回避はできない。またRFPの服薬を中止したとしても酵素量が元のレベルに戻るには，酵素のturnover rateを考慮すると，数日から1週間は要する。

一方，rifabutinを使用する際に問題となるのは，rifabutin自体の代謝がCAMにより阻害され，rifabutinのAUCが2倍近く増加することがいくつかの試験で報告されていることである[20][21]。そのため，添付文書上でも併用時には半減することを考慮するとされている。一方，米国のガイドライン[22]では，副作用の問題や150 mg/dayの用量（通常の半量以下）でさえ不耐性の高齢患者ではRFPの使用を考えるなど議論されている。

RFPによる酵素誘導の用量依存性を調べた報告では，20，100，or 500 mg/dayの用量で試験され，cytochrome P450（CYP）3A4の基質であるquinineから3'-hydroxy-quinineへの変換速度が，それぞれ1.6，3.0，4.2倍に増加することが示されている[23]。またCYP3A4の異なる基質を用いた別の報告[24]では，600 mgと1200 mg/day投与で酵素誘導の程度はほとんど差異が見られず，高用量では酵素誘導は頭打ちと考えられる。このように酵素誘導に用量依存性が見られ，CAMの体内動態の個体差発現の大きな要因となる。これに関しては，臓器への分布の個体差とあわせ，今後検討すべき課題である。

〔Pyrazinamideの薬物動態パラメータと患者の体重〕

多くの患者を対象としたPZAの体内動態の研究において，母集団薬物動態解析などの手法を用いて，分布容積やクリアランスなど主要な薬物動態パラメータに影響する変動要因を検索する検討が行われている[25]。それらの結果では，PZAの分布容積ならびにクリアランスは患者の体重とよく相関することが示されている。われわれの検討でも投与量あたりのCmaxが患者の体重と有意に相関することが認められており，PZAの投与量を体重あたりで決定することの妥当性が示されている。

5-3 腎排泄型薬物の投与設計

First-lineの結核治療薬の多くは主に肝臓で消失する薬物であるが，second-line薬剤の中には多くの腎排泄型の薬剤がある（Table 3）。Kanamycin，streptomycinやlevofloxacinなどは尿中排泄率が70%以上である。このような腎排泄型の薬剤を腎機能の低下している患者に投与する場合，過量投与の危険性があるため，単位時間あたりの投与量を減量しなければならない。この場合，1回投与する投与量を減量する，あるいは投与する間隔を延長する，のどちらかが選択できる。先のPK/PDの関係から，どちらを変更すべきか考える必要がある。Fig. 5は，クリアランスが正常でx gを1日2回投与を基準とし，クリアランスが半減した時に1回あたりの投与量を半減させた場合と，1回あたりの投与量は変更せず投与間隔を2倍に延長した場合の血中薬物濃度の時間推移をシミュレーションさせたものである。投与間隔を固定する場合には1回あたりの投与量はクレアチニンクリアランスに正比例させて変化させることになるが，この場合には平均血中濃度は変化させないことはできるがCmaxは小さくなる（Fig. 5：点線）。一方，投与量を固定する場合にはクレアチニンクリアランスに反比例させて投与間隔を変化させることになる。この場合にはCmaxをあまり変化させることはない（Fig. 5：破線）。つまり，Cmaxが抗菌作用に重要な薬物では後者の方法による調節が必要となる。

ま と め

以上のように，抗酸菌症の治療に対してもPK/PD理論を基にした臨床薬理学的介入が報告されはじめてい

Table 3 Pharmacokinetic parameters of antituberculosis drugs

	F (%)	CL (mL/min)	Vd (L)	Ae (%)
Ethambutol	73	500	175	80
Kanamycin	−	100	13	97
Streptomycin			18	80
Ethionamide	−	1073 (CL/F)	79 (Vd/F)	1
PAS	60	367	14	10
Cycloserine	80	15	＜19	70
Levofloxacin	99	176	95	74
Ciprofloxacin	75	500	210	70
Moxifloxacin	90	200	180	20

F: bioavailability, CL: clearance, Vd: volume of distribution,
Ae: amount of excretion into urine

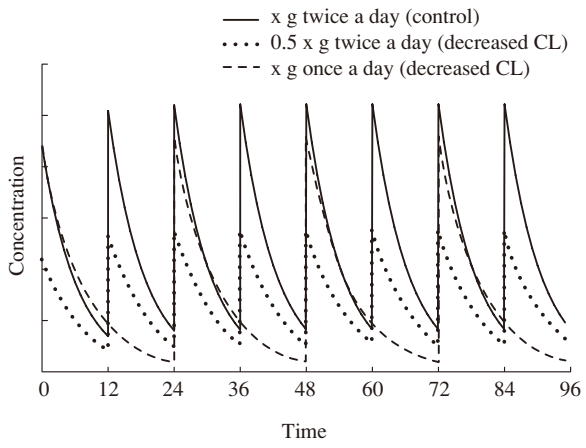

Fig. 5 Time-courses of drug concentration at different dosing schedule in patients with different clearance

The simulation curves were obtained by using one compartment model:
Solid line: normal clearance (control)
Dotted line: decreased clearance condition (1/2 of control) and dose was 1/2 of control
Dashed line: decreased clearance condition (1/2 of control) and dosing interval was prolonged

る。テーラーメイド医療を実現するためには，投与してから作用発現までに引き起こされる患者間の個体差を明確にし，それらを克服するための検討が必要とされる。

文　献

1）Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998 ; 26 : 1−10.

2）Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al.: Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998 ; 279 : 125−9.

3）Jayaram R, Gaonkar S, Kaur P, et al.: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2003 ; 47 : 2118−24.

4）Jayaram R, Shandil RK, Gaonkar S, et al.: Isoniazid pharmacokinetics-pharmacodynamics in an aerosol infection model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2004 ; 48 : 2951−7.

5）Ruslami R, Nijland HM, Alisjahbana B, et al.: Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients. Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 2546−51.

6）Diacon AH, Patientia RF, Venter A, et al.: Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 2994−6.

7）Gumbo T, Louie A, Deziel MR, et al.: Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 3781−8.

8）Hanada K, Ogata H: Pharmacotherapy of tuberculosis and therapeutic drug monitoring. The 83rd Annual Meeting Symposium "The Frontline of Clinical Mycobacteriology." Kekkaku. 2008 ; 83 : 682−684. Japanese.

9）Donald PR, Sirgel FA, Venter A, et al.: The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. Clin Infect Dis. 2004 ; 39 : 1425−30.

10）Douglas JG, McLeod MJ: Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 : 127−46.

11）Tessier PR, Kim MK, Zhou W, et al.: Pharmacodynamic assessment of clarithromycin in a murine model of pneumococcal pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2002 ; 46 : 1425−34.

12）Hasegawa N, Nishimura T, Ohtani S, et al.: Therapeutic effects of various initial combinations of chemotherapy including clarithromycin against *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Chest. 2009 ; 136 : 1569−75.

13）Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. J Infect Dis. 1995 ; 171 : 747−50.

14）Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP Jr, et al.: Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. Chest. 2001 ; 120 : 1520−4.

15）Holland DP, Hamilton CD, Weintrob AC, et al.: Therapeutic drug monitoring of antimycobacterial drugs in patients with both tuberculosis and advanced human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy. 2009 ; 29 : 503−10.

16）Stass H, Böttcher MF, Ochmann K: Evaluation of the influence of antacids and H2 antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. Clin Pharmacokinet. 2001 ; 40 Suppl 1 : 39−48.

17）Yamamoto F, Harada S, Mitsuyama T, et al.: Concentration of clarithromycin and 14-R-hydroxy-clarithromycin in plasma of patients with *Mycobacterium avium* complex infection, before and after the addition of rifampicin. Jpn J Antibiot. 2004 ; 57 : 124−33.

18）Taki H, Ogawa K, Nakagawa T, et al.: Clinical analysis of drug interaction between rifampicin and clarithromycin which are used for treating pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. Kekkaku. 2007 ; 82 : 641−6. Japanese.

19）Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. J Infect Dis. 1995 ; 171 : 747−50.

20）Hafner R, Bethel J, Power M, et al.: Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. Anti-

microb Agents Chemother. 1998 ; 42 : 631−9.

21) Jordan MK, Polis MA, Kelly G, et al.: Effects of fluconazole and clarithromycin on rifabutin and 25-O-desacetylrifabutin pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 2170−2.

22) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367−416.

23) Kanebratt KP, Diczfalusy U, Bäckström T, et al.: Cytochrome P450 induction by rifampicin in healthy subjects: determination using the Karolinska cocktail and the endogenous CYP3A4 marker 4 beta-hydroxycholesterol. Clin Pharmacol Ther. 2008 ; 84 : 589−94.

24) Ohnhaus EE, Breckenridge AM, Park BK: Urinary excretion of 6 beta-hydroxycortisol and the time course measurement of enzyme induction in man. Eur J Clin Pharmacol. 1989 ; 36 : 39−46.

25) Zhu M, Starke JR, Burman WJ, et al.: Population pharmacokinetic modeling of pyrazinamide in children and adults with tuberculosis. Pharmacotherapy. 2002 ; 22 : 686−95.