

PBPK模型在抗菌药物与其他药物相互作用中的应用

李庆娴^{1,2} 龚菲^{1,2} 胡锦芳¹ 周颖^{1,*}

(1 南昌大学第一附属医院, 南昌 330006; 2 南昌大学药学院, 南昌 330006)

摘要: 细菌感染是临床上常见的并发症, 而抗菌药物作为广泛应用的抗感染类药物, 常与免疫抑制剂、抗肿瘤类药物等联合使用。由于存在潜在的药物-药物相互作用(DDIs), 抗菌药物与其他药物的共同给药仍然具有挑战性。近年来, 基于生理的药动学(PBPK)模型越来越多地用于预测药物-药物相互作用, 从而更好的指导治疗方案和药物剂量的选择。本文将对PBPK模型的概念及其在抗菌药物与其他药物相互作用方面的应用作一综述, 以期临床抗菌药物的合理使用提供理论和循证依据。

关键词: 生理药动学模型; 抗菌药物; 药物-药物相互作用

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Application of the PBPK model in the interactions between antibacterial drugs and other drugs

Li Qing-xian^{1,2}, Gong Fei^{1,2}, Hu Jin-fang¹, and Zhou Ying¹

(1 The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006;

2 School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006)

Abstract Bacterial infection is a common clinical complication, and antibacterial drugs, as widely used anti-infective drugs, are often used in combination with immunosuppressive agents, anti-tumor drugs, and other drugs. Due to potential drug-drug interactions (DDIs), the co-administration of antibacterial drugs with other drugs remains challenging. In recent years, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models have been increasingly used to predict drug-drug interactions to better guide the choice of treatment options and drug dosages. This article reviews the concept of the PBPK model and its application in the interactions between antibacterial drugs and other drugs, so as to provide theoretical and evidence-based basis for the rational use of clinical antibacterial drugs.

Key words Physiologically based pharmacokinetic model; Antibacterial drugs; Drug-drug interactions

当今时代正在迈入“后抗生素时代”, 耐多药革兰阳性菌和革兰阴性菌在全球范围内的迅速传播, 导致抗感染治疗的难度增加, 抗菌素耐药性(anti-microbial resistance, AMR)已威胁到全球公共卫生安全, 而抗菌药物的使用更是成为临床上的一

大难题^[1]。作为广泛应用的抗感染类药物, 抗菌药物常用作器官移植受者、肿瘤患者和艾滋病患者等细菌感染人群的辅助治疗, 因此需要与免疫抑制剂、抗肿瘤类药物以及抗病毒类药物等联合使用, 这无疑会增加药物-药物相互作用(drug-drug interactions,

收稿日期: 2021-07-26

基金项目: 国家科技重大专项课题(No. 2020ZX09201-027); 江西省自然科学基金重点研发计划项目(No.20181BBG70008); 国家自然科学基金青年基金项目(No. 81903724)

作者简介: 李庆娴, 女, 生于1998年, 在读硕士研究生, 主要研究方向为临床药理学与药理学, E-mail: liqx1998@163.com

*通讯作者, E-mail: zyyiva@163.com

DDIs)的风险。由于大多数抗菌药物在使用过程中会出现肾毒性、神经毒性等不良反应,而DDI的发生可能导致抗菌药物或联合使用药物的浓度发生变化,增加或降低药物的疗效或毒性。因此,了解抗菌药物DDI对于抗菌药的临床应用具有十分重要的意义^[2]。近年来,基于生理的药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)建模已越来越多的用于预测DDI,本综述将简要描述PBPK模型及其在抗菌药物与其他药物相互作用中的应用。

1 PBPK模型及其在预测药物DDI中的优势

1.1 PBPK模型

PBPK模型的概念最早由Theorell在1937年提出,在之后的几十年里,得益于计算机技术的发展以及药物临床数据的不断增加,PBPK建模在学术界和制药业迅速发展,已经成为药物研发中不可或缺的工具。

PBPK模型是一种数学模型,由 n 个房室组成($n \geq 1$),房室数目由药物的理化性质和靶器官共同决定。每个房室代表特定的器官或组织,并通过血液循环系统连接。药物随血流透过生物膜进入某个房室,在离开该房室时发生清除,则以该房室的代谢清除率或排泄清除率进行描述。根据质量平衡原理,按照PBPK模型建立速度方程,对方程组进行求解,可以得出各个组织或器官的药物浓度-时间的关系^[3]。PBPK模型克服了传统PK模型的房室无生理意义的缺陷,能够反映出生理参数的变化(如病理状态、生物节律性变化等)对药物在机体内吸收、分布、代谢、排泄(ADME)的影响^[4]。

目前用于PBPK建模的软件大致分为两大类,分别是开放式软件(如MATLAB、NONMEM、Berkeley Madonna、SAAM II和IcasiX等)和设计式软件(如Simcyp, GastroPlus, PK-Sim, Cloe PK和MoBi等)^[5]。开放式PBPK建模软件需要使用者学习软件中使用的特定编码语言,并具有一定的编程技能,不适合新手建模者。设计式软件出现在21世纪初,最初的设计式软件旨在模拟ADME过程中的一部分,如GastroPlus最初用来模拟口服药物的吸收、Simcyp最初设计是用来预测药物代谢,后来经过发展与改进,演变为复杂的

全身PBPK建模软件^[6]。这类软件由预编码的PBPK框架组成,不需要使用者有大量建模或编程的经验,普通研究者即可学会操作,并且此类软件大多具有独立的生理数据库,整合了大部分必要的生理参数,可以由用户根据使用需求选择性修改,增加了PBPK建模的灵活性^[7]。这些用户友好型软件扩展了PBPK模型在药物发现和研发过程中的使用。

在药物研发过程中,研究者可以应用PBPK模型代替动物研究实验,选择药物剂量和配方、设计最佳研究方案以及决定临床药物开发计划的优先级^[8]。在新药和仿制药的研发过程中,PBPK吸收模型可以整合药物特性(如溶解度、PH曲线、渗透性、稳定性和扩散系数等)、制剂特性(如粒度、密度、溶出特性和释放机制等)、胃肠道生理因素(如胃排空、胃肠道转运时间和流体动力学等)以及分布、代谢和消除的相关参数,用于选择药物活性成分(active pharmaceutical ingredient, API)、制定配方策略等制剂过程^[9-11]。同时,PBPK建模和仿真还可以用于预测药物在人体内的药动学(pharmacokinetics, PK)行为,探索各种生理参数(如种族、年龄或疾病状况等)对人类药动学的影响,用于生物等效性的评估,指导临床上药物剂量和治疗方案的选择,评估药物相互作用的风险^[12]。

1.2 PBPK模型在预测药物DDI中的优势

在临床应用中,抗菌药存在多种副作用和不良反应,与其他药物合用时,可能会增加不良反应的发生率,降低药物的安全性。已有研究发现,大环内酯类抗生素与他汀类药物合用时,会增加横纹肌溶解症以及急性肾损伤的发生风险;利福平能显著降低依伐卡托的血药浓度,导致药效降低,疾病恶化;环丙沙星、克拉霉素等抗菌药物与磺脲类药物联合使用,会增加低血糖症的患病风险^[13-15]。因此,在临床应用中,预测抗菌药物与其他药物的DDI是有必要的。相较于一般的临床试验,使用计算机模型预测DDI具有成本低、速度快、风险小等显著优势。

预测DDI的计算机模型通常分为3种,简单静态模型、机械静态模型和机械动态模型,即PBPK模型。简单静态模型主要是从体外数据中得出恒定的

抑制剂浓度和抑制常数,该模型假定底物药物仅在肝脏中代谢,代谢分数(f_m)为100%,且抑制剂浓度不随时间变化。因此,使用简单静态模型预测DDI,DDI可能会被高估^[16]。机械静态模型则假定底物药物在肝脏和小肠中代谢,同时将竞争性或基于机制的抑制或诱导的净效应纳入模型^[17]。但该模型只使用了一个恒定的抑制剂浓度,且无法描述DDI交错和同步间的剂量幅度差异,因此机械静态模型不能描述人体药物代谢的完整动态特征^[18]。PBPK模型可以用于解释药物的药动学特性,该模型使用的是随时间变化的动态药物浓度,而不是恒定的抑制剂浓度,同时可以根据质量平衡原理求出底物和抑制剂在不同组织器官中的浓度-时间关系曲线。因此,相较于简单静态模型和机械静态模型,PBPK模型对于DDI的预测更为准确。

2 PBPK模型在抗菌药物DDI中的应用

药物对细胞色素P450酶(Cytochrome P450 proteins, CYP)或转运蛋白的诱导、抑制作用,是引起机体内药物-药物相互作用的关键因素^[19-20]。很多抗菌药物对细胞色素P450酶或转运蛋白都有一定的抑制或诱导作用,如细胞色素P450酶的诱导剂利福平、利福布汀和萘夫西林等,抑制剂红霉素、克拉霉素、伊曲康唑、伏立康唑和酮康唑等;有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)的抑制剂利福平、罗红霉素等;P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)抑制剂伊曲康唑、酮康唑和克拉霉素等^[21]。同时,抗菌药物在使用过程中也可以作为细胞色素P450酶或转运蛋白的底物,受各种抑制剂或诱导剂的影响。因此,当抗菌药物与其他药物合用时,需更加注意药物-药物相互作用对药物安全性的影响。

2.1 抗菌药物与抗肿瘤药物的相互作用

肿瘤患者在住院阶段,经常因多种因素(如自身免疫力、手术操作和插管治疗等因素)的影响而出现不同程度的感染,需要同时使用抗菌药物^[22-23]。由于抗肿瘤药的治疗窗狭窄、毒副作用较大,在联合用药的情况下,DDI的风险评估尤为重要^[24]。

有研究表明,考比替尼是CYP3A4的高变异性底

物^[25],而伊曲康唑是CYP3A4的强效抑制剂,Budha等^[26]利用经过临床数据验证的考比替尼和伊曲康唑的PBPK模型对伊曲康唑-考比替尼的DDI进行了模型预测,模拟结果表明,两药之间确实存在DDI,且伊曲康唑通过抑制CYP3A4,缩短了考比替尼到达最大血药浓度的时间(t_{max}),增加了其血药浓度-时间曲线下面积(AUC)。

Wang等^[27]运用PBPK模型成功预测了泽布替尼与强CYP3A4抑制剂伊曲康唑、强CYP3A4诱导剂利福平的药物浓度-时间曲线。模型预测当泽布替尼与伊曲康唑共同给药时,泽布替尼的峰浓度(C_{max})和AUC_{0-t}均升高;当与利福平联合用药时,泽布替尼的 C_{max} 和AUC_{0-t}均显著降低。结果显示,临床DDI研究的模型预测值与观察值的比值小于1.5,表明模拟与观测的药物浓度-时间曲线具有良好的一致性,PBPK模型可以用于预测临床DDI。

2.2 抗菌药物与免疫抑制剂的相互作用

在2018年的一项调查中发现,因感染导致死亡的人数占实体器官移植受者死亡总人数的15%~20%^[28]。部分免疫抑制剂的使用可能会对患者的免疫功能造成一定的损害,使得侵袭性真菌感染(invasive pulmonary fungal infections, IFIs)更易发生,而三唑类抗真菌药物常用于治疗IFI,因此,两种药物在临床上常联合使用^[29]。当免疫抑制剂与三唑类抗真菌药物合用时,可能会导致药物不良反应,如环磷酰胺与三唑类抗真菌药物联合用药时可能会引起胃肠道不良反应和中性粒细胞减少症^[30]。Cai等^[31]使用PBPK模型评估环磷酰胺与3种三唑类抗真菌药物(氟康唑、伊曲康唑和酮康唑)之间潜在的DDI,结果显示,与单用环磷酰胺相比,合用三唑类抗真菌药物会使环磷酰胺的AUC、 C_{max} 、 t_{max} 均增加。其中,酮康唑对环磷酰胺药动学的影响最大,考虑是由于酮康唑对CYP3A4和P-gp均存在抑制作用^[32]。

抗雌激素药物他莫昔芬被广泛用于乳腺癌的辅助治疗,但其可能会抑制乳腺癌患者的免疫功能,导致侵袭性真菌感染。Chen等^[29]使用GastroPlus™建立并验证了健康受试者的PBPK模型,得出的他莫昔芬分别与伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑合用的药

物浓度-时间曲线与观察到的曲线显示出良好的一致性。DDI模拟表明,与伏立康唑,氟康唑和伊曲康唑合用时,他莫昔芬的 AUC_{0-t} 分别增加了41%、5%和1%,3种药物中,伏立康唑对他莫昔芬的PK影响最大,该研究建议,在临床实践中,当他莫昔芬与伏立康唑合用时,需要考虑DDI并对他莫昔芬的剂量进行调整,以优化治疗效果。

2.3 抗菌药物与他汀类药物的相互作用

他汀类药物是目前常用的调血脂药,大多数他汀类药物都是OATP的底物,当与利福平(OATP1B1和OATP1B3的抑制剂)联合使用时,会增加其血药浓度,从而增加横纹肌溶解症、肌病等不良反应发生的风险^[33-35]。

临床上,阿托伐他汀常用于高胆固醇血症的治疗,它即是CYP3A4的底物,也是OATP1B1的底物。Zhang等^[36]通过PBPK模型研究发现,与强CYP3A4抑制剂克拉霉素合用时,模型预测到的阿托伐他汀和阿托伐他汀内酯的AUC分别增加了2.5倍和2.9倍,与临床实验中观察到的2.6倍和2.6倍一致,显示模型具有较好的预测效能,克拉霉素可显著增加阿托伐他汀的血药浓度;而在阿托伐他汀与利福平合用时,利福平具有诱导CYP3A4和抑制OATP1B1的双重作用,经研究发现,单剂量服用利福平后,其对于CYP3A4的诱导作用可以忽略不计,对转运蛋白的抑制作用在联合用药中起主要作用,使得阿托伐他汀的血药浓度增加。

大环内酯类抗生素作为第二常用的抗生素,在临床治疗中常与他汀类药物合用,已有临床实验证明,大环内酯类抗生素主要通过CYP3A4酶来介导与他汀类药物的相互作用,其中,红霉素和克拉霉素对CYP3A4的抑制最为显著,阿奇霉素的抑制作用较小。除了通过CYP3A4酶抑制外,红霉素、克拉霉素和阿奇霉素还可以在较小程度上抑制P-gp,而红霉素和克拉霉素还可以抑制OATP1B1^[37]。Duan等^[38]运用PBPK模型研究匹伐他汀和阿托伐他汀与伊曲康唑、红霉素等药物的DDI,结果显示,当两种药物分别与伊曲康唑和红霉素合用时,均可显著增加匹伐他汀和阿托伐他汀的血药浓度,模型预测值与观察

值的比值均在0.5~2倍范围内,模型预测效能较好。

2.4 抗菌药物与其他药物的相互作用

Kimoto等^[39]应用PBPK模型研究抗人体免疫缺陷病毒(HIV-1)药物马拉韦罗与酮康唑,利福平等药物的相互作用,模拟结果表明,马拉韦罗的体内代谢由CYP3A、OATP1B1和P-gp共同决定,当马拉韦罗与利福平合用时,利福平对CYP3A的诱导、对OATP1B1和P-gp的抑制共同发挥作用;与酮康唑合用时,酮康唑对CYP3A和P-gp的抑制共同发挥作用。Yamazaki等^[40]应用经验证的PBPK模型合理预测酮康唑、利福平对博舒替尼的血药浓度的影响,发现博舒替尼的DDI机制不仅涉及CYP3A4介导的代谢,还与P-gp介导的吸收外排有关。茶碱是一种常用的支气管扩张剂,主要在肝脏中由CYP1A2酶代谢,由于其治疗范围较窄,血药浓度过高时会导致药物不良反应,而环丙沙星可以通过细胞色素P450酶系统抑制茶碱的肝代谢^[41]。Navid等^[42]使用PBPK模型预测了茶碱与环丙沙星的DDI,预测结果表明,环丙沙星可使茶碱血药浓度上升,从而使其不良反应的发生率上升,因此,在两药合用时应监测茶碱的血药浓度,适当减少茶碱的剂量。

通过以上研究可以发现,抗菌药物与其他药物的相互作用机制较为复杂,对其进行研究时,应全面考虑细胞色素P450(CYP)酶和转运蛋白(P-gp、有机阴离子转运多肽等)的影响。

3 讨论

PBPK模型已被证明是评估DDI的重要工具,应用PBPK模型预测抗菌药物的DDI,可以避免临床试验中的伦理道德因素和可行性障碍,减少实验费用,同时加快药物研发的进程。相较于传统房室模型,PBPK模型具有更大的优势。然而,PBPK模型在预测抗菌药物DDI的过程中仍面临着巨大的挑战。首先,应用PBPK模型模拟药物相互作用时,需要深入了解药物的理化性质和代谢特点,目前,基于药物代谢酶的PBPK模型已日渐成熟,而基于转运蛋白的PBPK模型在研究上略有缺乏,缺少相关的临床前试验数据,不能保证模型的预测能力;其次,如何评估模型的质量也是PBPK建模领域面临的一大挑

战, 现有的大多数文章中, 其模型的质量评估是不一致的, 如治疗窗口宽的药物, 可以使用模拟预测值与观察值的比值小于2倍的标准, 但是对治疗窗口窄的药物, 则应该使用更加严格的标准, 这使得评估PBPK模型的质量难以统一标准; 最后, 目前大多PBPK模型主要依赖体外试验提供数据, 缺乏人体生理学相关的输入参数的精确值, 因而无法对药物之间的相互作用进行准确的评估。因此, 应用PBPK模型在模拟抗菌药物DDI时, 应更加注重患者个体的相关生理参数。相信随着科学技术的进步与发展, 以及越来越多药物生理学体外数据的丰富, PBPK模型将在抗菌药物DDI研究中得到更好的运用, 借助模型预测最佳的治疗剂量, 提高抗菌药物的药效与安全性, 减少细菌耐药的发生率, 为抗菌药物在临床上的合理使用提供科学依据。

参考文献

- [1] Lowy F D. Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(9): 1265-1273.
- [2] Niu J, Straubinger R M, Mager D E. Pharmacodynamic drug-drug interactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(6): 1395-1406.
- [3] Rowland Yeo K, Zhang M, Pan X, *et al.* Impact of disease on plasma and lung exposure of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin: Application of PBPK modeling[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(5): 976-984.
- [4] Min J S, Bae S K. Prediction of drug-drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(12): 1356-1379.
- [5] Sager J E, Yu J, Ragueneau-Majlessi I, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation approaches: A systematic review of published models, applications, and model verification[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11): 1823-1837.
- [6] Jamei M, Dickinson G L, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A tale of 'bottom-up' vs 'top-down' recognition of covariates[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2009, 24(1): 53-75.
- [7] Upton R N, Foster D J, Abuhelwa A Y. An introduction to physiologically-based pharmacokinetic models[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(11): 1036-1046.
- [8] Jones H M, Chen Y, Gibson C, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 247-262.
- [9] Zhang X, Lionberger R A. Modeling and simulation of biopharmaceutical performance[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(5): 480-482.
- [10] Kesisoglou F, Wu Y. Understanding the effect of API properties on bioavailability through absorption modeling[J]. *AAPS J*, 2008, 10(4): 516-525.
- [11] Kesisoglou F, Chung J, van Asperen J, *et al.* Physiologically based absorption modeling to impact biopharmaceutics and formulation strategies in drug development-industry case studies[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9): 2723-2734.
- [12] Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 430-440.
- [13] Hylton Gravatt L A, Flurie R W, Lajthia E, *et al.* Clinical guidance for managing statin and antimicrobial drug-drug interactions[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 46.
- [14] Guimbellot J S, Acosta E P, Rowe S M. Sensitivity of ivacaftor to drug-drug interactions with rifampin, a cytochrome P450 3A4 inducer[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(5): E6-E8.
- [15] Parekh T M, Raji M, Lin Y L, *et al.* Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(10): 1605-1612.
- [16] Einolf H J. Comparison of different approaches to predict metabolic drug-drug interactions[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(10-11): 1257-1294.
- [17] Fahmi O A, Boldt S, Kish M, *et al.* Prediction of drug-drug interactions from *in vitro* induction data: Application of the relative induction score approach using cryopreserved human hepatocytes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(9): 1971-1974.
- [18] Fowler S, Morcos P N, Cleary Y, *et al.* Progress in prediction and interpretation of clinically relevant metabolic drug-drug interactions: A minireview illustrating recent developments and current opportunities[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2017, 3(1): 36-49.
- [19] Tracy T S, Chaudhry A S, Prasad B, *et al.* Interindividual variability in cytochrome P450-mediated drug metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 343-351.
- [20] Konig J, Muller F, Fromm M F. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and

- effects[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(3): 944-966.
- [21] Beltinger J, Haschke M, Kaufmann P, *et al*. Hepatic veno-occlusive disease associated with immunosuppressive cyclophosphamide dosing and roxithromycin[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(4): 767-770.
- [22] Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, *et al*. Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2016, 48(6): 647-654.
- [23] Gudiol C, Aguado J M, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors[J]. *Virulence*, 2016, 7(3): 298-308.
- [24] Chabner B A, Roberts T G, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(1): 65-72.
- [25] Choo E F, Belvin M, Boggs J, *et al*. Preclinical disposition of GDC-0973 and prospective and retrospective analysis of human dose and efficacy predictions[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(5): 919-927.
- [26] Budha N R, Ji T, Musib L, *et al*. Evaluation of cytochrome P450 3A4-mediated drug-drug interaction potential for cobimetinib using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(11): 1435-1445.
- [27] Wang K, Yao X, Zhang M, *et al*. Comprehensive PBPK model to predict drug interaction potential of zanubrutinib as a victim or perpetrator[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(5): 441-454.
- [28] Van Matre E T, Satyanarayana G, Page 2nd R L, *et al*. Pharmacokinetic drug-drug interactions between immunosuppressant and anti-infective agents: Antimetabolites and corticosteroids[J]. *Ann Transplant*, 2018, 23: 66-74.
- [29] Chen L, Zhu L, Li M, *et al*. Predicting the effects of different triazole antifungal agents on the pharmacokinetics of tamoxifen[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(1): 24.
- [30] Low S K, Kiyotani K, Mushiroda T, *et al*. Association study of genetic polymorphism in ABCC4 with cyclophosphamide-induced adverse drug reactions in breast cancer patients[J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(10): 564-571.
- [31] Cai T, Liao Y, Chen Z, *et al*. The influence of different triazole antifungal agents on the pharmacokinetics of cyclophosphamide[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(7): 676-683.
- [32] Kageyama M, Namiki H, Fukushima H, *et al*. *In vivo* effects of cyclosporin A and ketoconazole on the pharmacokinetics of representative substrates for P-glycoprotein and cytochrome P450 (CYP) 3A in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(2): 316-322.
- [33] Prueksaritanont T, Chu X, Evers R, *et al*. Pitavastatin is a more sensitive and selective organic anion-transporting polypeptide 1B clinical probe than rosuvastatin[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 587-598.
- [34] Sipe B E, Jones R J, Bokhart G H. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(6): 808-811.
- [35] Webster P, Wiemer N, Al Harash A, *et al*. Challenges in treating statin-associated necrotizing myopathy[J]. *Case Rep Rheumatol*, 2021, 2021: 8810754.
- [36] Zhang T. Physiologically based pharmacokinetic modeling of disposition and drug-drug interactions for atorvastatin and its metabolites[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, 77: 216-229.
- [37] Seithel A, Eberl S, Singer K, *et al*. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(5): 779-786.
- [38] Duan P, Zhao P, Zhang L. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pitavastatin and atorvastatin to predict drug-drug interactions (DDIs)[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(4): 689-705.
- [39] Kimoto E, Vourvahis M, Scialis R J, *et al*. Mechanistic evaluation of the complex drug-drug interactions of maraviroc: Contribution of cytochrome P450 3A, P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide 1B1[J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(5): 493-503.
- [40] Yamazaki S, Loi C M, Kimoto E, *et al*. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling in understanding bosutinib drug-drug interactions: Importance of intestinal P-glycoprotein[J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(8): 1200-1211.
- [41] Ginsberg G, Hattis D, Russ A, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: Implications for assessing children's risks from environmental agents[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2004, 67(4): 297-329.
- [42] Navid A, Ng D M, Wong S E, *et al*. Application of a physiologically based pharmacokinetic model to study theophylline metabolism and its interactions with ciprofloxacin and caffeine[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2016, 5(2): 74-81.