Fluconazole 제제의 생체이용률 비교시험

계명대학교 의과대학 약리학교실¹, 산부인과학교실²,
한국유나이티드제약(주) 중앙연구소³

권지윤¹, 윤성도², 조동현³, 김영식³, 김수경¹

=Abstract=

Comparative Bioavailability Study of Fluconazole Formulation

Gee-Youn Kwon¹, Sung-Do Yoon², Dong-Hyun Cho³, Young-Sig Gil³, Soo-Kyung Kim¹

Department of Pharmacology and Obstetrics¹ & Gynecology², Keimyung University School of Medicine, Daegu Korea
Central R&D Center³, Korea United Pharm. INC.,
Yeongi, ChungNam, Korea

Background : This study was conducted to evaluate the bioavailability of Fluconazole formulation in healthy Korean volunteers. Furthermore, the bioequivalence of Flukan[®] capsule, a fluconazole preparation from Korea United Pharm, Inc., was determined.

Methods : The study employed a randomized, two-way crossover Latin square design with a two-week washout period. The test product was Flukan[®] capsule (Korea United Pharm Inc., South Korea) and the reference was Diflucan[®] capsule (Pfizer Inc.). The two products were administered in 150 mg single oral doses into 26 healthy Korean volunteers. Serial blood samples were collected for a period of 120 hours. Plasma fluconazole concentrations of the two brands were measured by HPLC using UV detector, and the pharmacokinetic parameters including AUC_t, C_{max}, T_{max}, and half-life were determined from plasma concentrations of both formulations.

Results : Both formulations were well tolerated in 26 volunteers. Mean AUC_t and C_{max} of Flukan[®] capsule were 1.068 (90% confidence interval: 1.0057 ≤ δ ≤ 1.1349) and 1.017 (90% confidence interval: 0.9633 ≤ δ ≤ 1.0749) compared to those of Diflucan[®] capsule. Mean half-life of Flukan[®] capsule was 30.41±5.44 hr and that of Diflucan[®] capsule was 30.74±5.86 hr. The powers (1-β) for AUC_t and C_{max} were above 90%. The pharmacokinetic parameters (AUC_t, C_{max}, and T_{max}) were analyzed statistically with K-BE test 2002 (KFDA).

Conclusion : No significant differences between two formulations were observed in terms of AUC_t and C_{max}, the main pharmacokinetic parameters used for bioequivalence evaluation. The results satisfied the bioequivalence criteria of KFDA guidelines, and Flukan[®] capsule was determined to be bioequivalent to Diflucan[®] capsule.

Key Words : Fluconazole · Bioavailability · Bioequivalence · HPLC · Korean volunteers

교신저자 : 김수경

소 속 : 계명대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 대구광역시 중구 동산동 194 (우편번호 700-712)

전 화 : (053) 250-7476 Fax : (053) 250-7016 E-mail : green@dsmc.or.kr

서 론

플루코나졸(fluconazole)은 *C. albicans*나 *C. tropicalis* 등의 *Candida* 감염에 효과가 있는 항진균제이다. 이 약물은 뇌척수액에 혈장수치의 50~80%의 고농도로 분포하기 때문에 cryptococcal 또는 coccidial 뇌막염 치료에 우수한 작용을 갖고 있다¹⁾. 더구나 amphotericin B에 비하여 독성이 적고 효과는 유사하기 때문에 임상에서 널리 쓰이고 있다. 또한, 플루코나졸은 Ketoconazole에 비해서 수용성의 성격이 강하고 위장관에서 흡수가 좋고 생체이용률(90% 이상)이 높기 때문에 복용하여도 정맥주사로 투여한 경우와 유사한 정도로 혈중농도를 높일 수 있는 장점이 있다. 플루코나졸의 약동학적 자료는 서구인들에서는 많이 보고되어 있으며¹⁻⁵⁾ 동양인에 대한 자료도 몇 나라에서 보고된 바 있다^{6,7)}. 건강한 사람에서는 혈중농도의 개인별 차이가 크지 않은 약물로 보고되어 있으며^{8,9)} 경구투여시 음식물과 함께 복용하여도 흡수율에 영향을 주지 않는다고 알려져 있다¹⁰⁾. 건강한 성인에게 플루코나졸 200 mg을 1일 2회씩 4일 동안 경구 투여하였을 때 C_{max} 는 $10.6 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$, T_{max} 는 1.7~4.3시간, 반감기는 32 ± 5 시간으로 보고되어 있다¹¹⁾. 혈장 단백질결합률은 11~12%이며 주 배설 경로는 신장이며 투여량의 80%가 대사 되지 않은 형태로 배설되며 체내에서 활성형 중간대사물은 생성되지 않는다.

이 연구에서는 한국유나이티드제약(주)에서 제조한 플루코나졸제제, 프루칸캡셀이 생체이용률에 있어서 원개발 제제와 동등한지의 여부를 확인하기 위해 건강한 한국인을 대상으로 한국화이자제약의 디푸루칸캡셀을 대조약으로하여 생물학적동등성시험을 시행하였다. 생물학적동등성시험 기준¹²⁾에 의거하여 건강한 성인 26명을 대상으로 라틴방격법에 따라 시험하였으며 각 피험자의 플루코나졸의 혈장농도를 측정하여 산출한 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장중 농도(C_{max}) 및 최고

혈장중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 ANOVA 분석을 시행하여 두 제제간의 생체이용률을 비교하였다. 이 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 받아 계명대학교 의과대학 약리학교실 및 동산의료원에서 모든 피험자의 서면동의를 얻어서 시행되었다.

연구대상 및 방법

1. 피험자 및 혈장시료채취

본 실험에 참가한 피험자로는 실험에 대한 목적, 내용 및 투약 후 부작용 등에 대하여 충분히 설명을 듣고 계명대학교 동산의료원에서 전문의사의 혈액병리검사, 혈액화학검사, 뇨검사 및 내과적 검진을 포함하는 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 성인을 기준으로 총 26명이 선정되었다. 이들 지원자의 나이는 19~25세, 체중은 44~81 kg이었으며 피험자 동의서에 서명한 후 본 연구에 참여하였다. 또한 본 연구는 계명대학교 동산의료원의 생물학적동등성 심사위원회 및 식품의약품안전청의 승인을 받아 진행되었다.

본 시험은 무작위로 2등분하여 각 13명씩 2시기 2제품 라틴방격법(Latin square method)에 따른 교차시험으로서 1회 150 mg의 플루코나졸을 240 mL의 물과 함께 경구 투여하였다. 시험약은 프루칸캡셀(한국유나이티드제약), 대조약은 디푸루칸캡셀(한국화이자제약)을 사용하였고 1차 투약이 끝난 후 2주의 휴약기간을 가진 후에 2차 투약을 실시하였다. 피험자는 시험 10일 전부터 음주 및 타 약물의 복용을 일체 금하였으며 약물투여 12시간 전부터 약물 투여 후 4시간까지 절식하였다. 혈액은 약물투여 전과 약물투여 후 1, 1.5, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 시간제에 팔의 정맥부에 heparin-locked (100 units/mL) catheter를 삽입하여 매 회 7 mL씩 채취하였다. 분리된 혈장시료는 분석시

까지 -70°C 에 냉동보관 하였으며 플루코나졸의 농도는 검체 채취 후 2개월 이내에 분석하였다.

2. 시료 및 시약

본 시험에 사용된 대조약은 한국화이자제약의 디푸루칸캡셀(Lot No. 3910-1307)이었으며 시험약은 한국유나이티드제약의 프루칸캡셀(Lot No. KUP0918)이었다. 플루코나졸 표준품은 Hetero Drugs Limited (India)사의 원료를 사용하였고, 내부표준물질로는 phenacetin (Junsei Chemical Co., Ltd, Japan)을 사용하였다. Sodium acetate, chloroform, isopropanol, methanol 등의 시약은 Merck사의 제품(HPLC grade)을 사용하였다.

3. 분석기기 및 조건

검체처리와 분석은 Koks 등¹³⁾의 방법을 약간 변형하여 시행하였다. 플루코나졸 분석을 위해서 Gilson analysis system (321 pumps with 234 auto injector)을 사용하였으며, 검출기로는 UV-VIS detector (Gilson 151)를, 컬럼은 LiChrosorb RP-18 column [125X4 mm I.D.; particle size 5 μm (Merck, Darmstadt, Germany)]과 LiChrospher 100 RP-8이 채워진 precolumn module (Merck)을 사용하였으며, 데이터 처리는 Gilson사의 UniPoint™ system software를 이용하였다. 이동상으로는 0.01 M sodium acetate buffer (pH 5.0)와 methanol의 혼합용액 (70:30, v/v)을 사용하였고 유속은 1.0 mL/min이었으며 UV 파장 261 nm에서 흡광도를 측정하였다.

4. 표준용액의 조제

플루코나졸 표준품을 methanol에 녹여서 1 mg/mL의 표준용액을 만들고 증류수로 순차적으

로 희석하여 사용하였다. 내부표준물질로는 phenacetin을 methanol에 녹여서 1 mg/mL의 stock용액을 만들고 증류수로 20 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도로 희석하여 사용하였다.

5. 검량선 작성 및 assay validation

내부표준물질 phenacetin의 피크면적에 대한 플루코나졸의 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 5번 실험을 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

6. 혈장시료의 처리

건강한 피험자로부터 시간별로 채취하여 -70°C 에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 혈장 500 μL 를 취하여 내부표준용액(phenacetin, 20 $\mu\text{g/mL}$)을 2.5 μL 씩 첨가하였다. 5 M NaOH 5 μL 를 각 tube에 넣고 5 mL의 추출용액(chloroform-isopropanol, 4:1, v/v)을 첨가하여 15분 동안 흔들 후 2500 g에서 15분간 원심분리 하였다. 하층의 유기용매층을 모아서 50°C 질소가스 하에서 말린 후 잔류물에 60 μL 의 methanol을 첨가하여 30초간 진탕시키고 140 μL 의 0.01 M sodium acetate buffer (pH 5.0)를 첨가하여 30초간 다시 진탕시켰다. 이 중에서 100 μL 를 HPLC에 주입하여 UV detector로 측정하였다.

7. 통계학적 분석

AUC, C_{max} 및 T_{max} 등은 생체이용률(bioavailability) 분석 프로그램인 'BA Calc 2002(식품의약품안전청)'를 사용하여 계산하였다¹⁴⁾. 얻어진 생체이용률 값들을 토대로 생물학적동등성 판정 프로그램인 'K-BE test 2002(식품의약품안전청)'를 사용

Fig. 1. HPLC chromatograms of plasma samples. (A) blank plasma, (B) plasma spiked with internal standard, and (C) plasma at 1.5 hr after 150 mg oral administration of Diflucan® capsules.

Table 1. Within-day and between-day precision and accuracy in analysis of plasma fluconazole concentrations (n=5)

Concentration (µg/mL)	Precision (CV%)		Accuracy (%)
	Within-day	Between-day	
0.2	5.4	2.2	95.2
1	5.0	1.5	109.5
5	4.1	4.2	97.2
10	1.2	4.0	101.4

하여 시험약제와 대조약제간의 생물학적동등성 평가를 위한 검출력, 최소검출차 및 두 약제의 약동학적 지표의 차에 대한 신뢰구간을 산정하였다¹⁴⁾. 또한 제제간의 각 약동학적 지표에 대한 분산분석(ANOVA)을 시행하여, 가능한 교란변수(confounding factor)인 그룹(group) 또는 순서(sequence) 효과, 그룹 내의 개체차에 의한 효과, 시기(period) 효과 및 약물(drug)효과 등을 검정하여 두 약제간의 생물학적동등성을 판정하였다.

결 과

1. 혈장 중 플루코나졸의 정량

본 시험 방법에 의해 얻어진 내부표준물질이 첨가된 건강한 성인의 정상 및 플루코나졸 투여 후

1.5시간째의 혈장 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 본 시험에 사용된 분석방법의 일내 및 일간 변동계수(CV)는 20%이하였고, 정확성은 80~120%인 조건을 만족하였다(Table 1). 이 방법의 정량한계는 0.2 µg/mL이었으며, 혈장시료로부터 구한 플루코나졸의 검량선의 계산식은 $y=0.04853x+0.00029$ ($r^2=0.99772$)로 0.2~10 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 이로써 상기한 HPLC 분석방법은 인체의 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도와 정확성 및 정밀성을 갖고 있는 것으로 판단되었다.

2. 혈장 중 플루코나졸의 농도 추이

각 피험자에서 측정된 시험약 프루칸캡셀과 대조약 디프루칸캡셀의 시간에 따른 평균혈장 농도

Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles of fluconazole in 26 healthy Korean volunteers after single oral administration of 150 mg of two fluconazole preparations.

Table 2. Comparison of fluconazole pharmacokinetic parameters (mean $\pm$ SD, n=26) after single oral administration of 150 mg of Flukan[®] or Diflucan[®] capsules

Pharmacokinetic parameters	Flukan [®]	Diflucan [®]
AUC _t (μ g $\times$ hr/mL)	152.69 $\pm$ 30.93	143.40 $\pm$ 32.58
C _{max} (μ g/mL)	4.29 $\pm$ 0.89	4.31 $\pm$ 1.23
T _{max} (hr)	3.10 $\pm$ 1.22	2.54 $\pm$ 1.30
Half-life (hr)	30.41 $\pm$ 5.44	30.74 $\pm$ 5.86

Table 3. The mean and confidence intervals of the mean pharmacokinetic parameters of the test (Flukan[®] capsule) and the reference preparation (Diflucan[®] capsule)

	Pharmacokinetic parameters		
	AUC	C _{max}	T _{max}
Test/Reference	1.068	1.017	BA Diff(%) 21.969
Detectable difference (%)	10.867	9.808	29.151
1- β	>0.9	>0.9	<0.6
90% CI	1.0057 $\leq\delta\leq$ 1.1349	0.9633 $\leq\delta\leq$ 1.0749	4.8890 $\leq\delta\leq$ 39.0503

의 추이를 Figure 2에 나타내었고, 각 제제의 평균 혈장 농도로부터 산출한 생체이용률 값(AUC, C_{max}, T_{max}, half-life)을 Table 2에 나타내었다.

3. 약동학적 지표에 대한 생물학적동등성 평가

한국유나이티드제약(주)의 프루칸캡셀은 한국화

이자제약의 디푸루칸캡셀에 비하여 AUC_t 의 평균값의 비가 1.068이었으며(149.273 vs. 139.727 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$), C_{max} 의 평균값의 비는 1.017이었다(4.217 vs. 4.144 $\mu\text{g}/\text{mL}$). T_{max} 의 경우 두 약제간의 평균치 비율의 90% 신뢰구간이 4.8890~39.0503으로써 80~120% 이내에 들어야 한다는 기준을 만족시키지 못하였다. 하지만 생물학적동등성 판정의 주요 파라메타인 AUC_t , C_{max} 에 대하여 두 제제간에 유의한 차이가 없었다. 즉, AUC_t 의 비율에 대한 90% 신뢰구간이 1.0057~1.1349, C_{max} 의 비율에 대한 90% 신뢰구간이 0.9633~1.0749로써 생물학적동등성 판정 기준인 $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 에 포함되므로 두 약제는 생물학적으로 동등하다고 판단되었다(Table 3).

4. 임상조건

시험약과 대조약을 복용한 모든 피험자에게서 시험기간 및 시험이 완료된 시점까지 수축기 및 이완기 혈압은 정상범위에 있었으며 과민반응을 포함한 약물로 인한 이상반응은 나타나지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 한국유나이티드제약(주)의 프루칸캡셀이 한국화이자제약의 디푸루칸캡셀과 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인 26명을 대상으로 2시기 2제품의 라틴방격법에 따라 3 캡셀(fluconazole, 150 mg)씩 경구 투여한 후 120 시간까지 채혈하여 각 피험자의 혈장 중 플루코나졸의 농도를 측정하고 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 산출하였다. 그 결과, 대조약인 디푸루칸캡셀의 평균 AUC_t 는 139.727, 시험약인 프루칸캡셀은 149.272로 대조약에 대한 시험약의 평균치의 비가 1.068(90%

신뢰구간: $1.0057 \leq \delta \leq 1.1349$)이었으며 C_{max} 는 각각 4.144와 4.217로 대조약에 대한 시험약의 평균치 비가 1.017(90% 신뢰구간: $0.9633 \leq \delta \leq 1.0749$)로 나타났고 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내에 들어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족시켰다. 또한 얻어진 생체이용률 파라메타에 대해 분산분석을 실시한 결과 교차시험이 적절히 수행되었음을 확인하였고 두 약제간에 주요 약동학적 변수인 AUC_t 와 C_{max} 의 유의한 차이를 볼 수 없었다. 따라서 본 연구에서는 한국유나이티드제약(주)의 프루칸캡셀이 대조약인 디푸루칸캡셀과 생물학적으로 동등하다는 사실을 입증할 수 있었다.

또한, 본 연구의 결과에 의하면 디푸루칸캡셀 150 mg을 복용한 건강한 성인 26명에서 얻어진 C_{max} 는 $4.31 \pm 1.23 \mu\text{g}/\text{mL}$, T_{max} 는 2.54 ± 1.30 시간이었다. 외국인의 경우, 이미 여러 연구에서 환자 및 정상인에서의 플루코나졸의 약물동태에 대해 보고하였으며(Table 4 참조), 플루코나졸의 C_{max} 는 혈장이나 혈청에서 별 차이가 없으며 건강한 사람과 환자에서 투여 경로에 따른 흡수의 차이가 없다고 보고되어 있다³⁾. Ripa 등은 이탈리아인 18명의 정상인에게 150 mg을 단회 경구투여 하였을 때 C_{max} 는 $2.69 \pm 0.43 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이라고 보고하였으며²⁾, Manerot 등은 12명의 타일랜드 정상인에게 200 mg을 경구 투여하였을 때 C_{max} 는 $5.91 \pm 1.21 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이라고 보고하였다⁶⁾. Lazo 등은 신장과 간기능이 정상으로 판정된 10명의 백혈병환자가 15일 동안 100 mg의 플루코나졸을 복용하였을 때 C_{max} 는 $1.71 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{mL}$, T_{max} 는 3.7 ± 0.54 시간으로 보고하였으며⁵⁾, Buijk등은 9명의 외과 수술환자가 400 mg을 복용하였을 때 C_{max} 는 16.5~24.2 (평균 20.4) $\mu\text{g}/\text{mL}$, T_{max} 는 0.4~1.4(평균 0.8시간) 시간으로 보고하였다¹⁵⁾. 아직까지 한국인의 플루코나졸 약물동태에 대하여 보고된 바는 없으며, 본 연구에서 얻어진 결과로 미루어 보아 본 연구

Table 4. Previous pharmacokinetic studies of fluconazole in volunteers or adult patients with hematological malignancies

Authors	Year	Material	Number	Age (yr)	Duration of fluconazole administration (days)	Dose (mg)	Route	weight (kg)	Samples	C _{max} (ug/mL)	Reference no.
Ripa et al.	1993	Volunteers	18	20-37	Single dose	150	p.o.	53-81	Plasma	2.69±0.43	2
Lazo et al.	1994	Chemotherapy	10	18-60	15	100	p.o.	63±0.1	Serum	1.71±0.15	15
El-Yazigi et al.	1997	BMT	20	31.7±9.2	27	200	p.o.	70	Plasma	4.5±1.9	16
Manorot et al.	2000	Volunteers	12	36.5±8.9	Single dose	200	p.o.	56.8±11.9	Serum	5.91±1.21	6
Kami et al.	2001	Chemotherapy	13	41.4±19.3	15	200	p.o.	70	Serum	7.7±3.0	7
						200	i.v.	70	Serum	8.0±2.9	
						400	p.o.	70	Serum	15.3±7.4	
						400	i.v.	70	Serum	15.9±5.8	

BMT: bone marrow transplantation

와 동일하게 규격화된 연구는 아니었지만 플루코나졸의 약물동태에 있어서 인종간의 차이가 있음을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 (주)한국유나이티드제약의 지원에 의하여 계명대학교 의과대학 약리학교실 및 동산의료원에서 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Medical Economics staff. *Physicians' Desk Reference*, 55th ed. Medical Economics, p. 2487-2491, 2001
2. Ripa S, Ferrante L, Prena M. *Pharmacokinetics of fluconazole in normal volunteers. Chemotherapy* 1993;39:6-12
3. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Verbrugh HA, Touw DJ, Bruining HA. *Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. Intensive Care Med* 2001;27:115-121
4. Debruyne D, Ryckelynck JP. *Clinical pharmacokinetics of fluconazole. Clin Pharmacokinet* 1993;24:10-27
5. Debruyne D. *Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. Clin Pharmacokinet* 1997;33:52-77
6. Manorat M, Rojanasthien N, Kumsorn B, Teekachunhatean S. *Pharmacokinetics and bioequivalence testing of generic fluconazole preparations in healthy Thai volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:355-359
7. Kami M, Sawada Y, Mori S, Hirate J, Kojima N, Kanda Y, Moriya A, Yuji K, Saito T, Chiba S, Hirai H. *Serum levels of fluconazole in patients after cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. Am J Hematol* 2001;66:85-91
8. Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmermann T. *Fluconazole: com-*

- parison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility. *Mycoses* 1997;40:259-265
9. Foulds G, Wajszczuk C, Weidler DJ, Garg DJ, Gibson P. Steady state parenteral kinetics of fluconazole in man. *Ann NY Acad Sci* 1988; 544:427-430
10. Zimmermann T, Yeates RA, Albrecht M, Laufen H, Wildeuer A. Influence of concomitant food intake on the gastrointestinal absorption of fluconazole and itraconazole in Japanese subjects. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14: 87-93
11. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. *Pharmacokinetic data of fluconazole*. McGraw Hill, p. 1958, 2001
12. 생물학적동등성 시험기준. 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 2002. 11. 22
13. Koks CHW, Rosing H, Meenhorst PL, Bult A, Beijnen JH. High-performance liquid chromatographic determination of the antifungal drug fluconazole in plasma and saliva of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Chromatography B* 1995;663:345-51
14. Lee YJ, Kim YG, Lee MG, Chung SJ, Lee MH, Shim CK. Analysis of bioequivalence study using log-transformed model. *약학회지* 2000;44(4): 308-314
15. Lazo de la Vega S, Volkow P, Yeates R, Pfaff G. Administration of the antimycotic agents fluconazole and itraconazole to leukemia patients: a comparative pharmacokinetic study. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20:69-75
16. El-Yazigi A, Ellis M, Ernst P, Hussein R, Baillie FJ. Effect of repeated dosing on the pharmacokinetics of oral fluconazole in bone marrow transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1031-7