

— Review —

## 漢方製剤含有フラノクマリン類による 小腸 Cytochrome P450 3A 阻害に関する研究

岩永一範\*, 岡本 玲, 林 真奈美, 濱畑有記美, 有宗香織, 宮崎 誠, 掛見正郎

### Inhibitory Effects of Intestinal Cytochrome P450 3A by Furanocoumarins in Kampo Extracted Medicines

Kazunori IWANAGA\*, Rei OKAMOTO, Manami HAYASHI, Yukimi HAMAHATA, Kaori ARIMUNE,  
Makoto MIYAZAKI, and Masawo KAKEMI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1 Nasahara, Takatsuki-city, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 30, 2013; Accepted January 28, 2014)

#### ABSTRACT

Furanocoumarins in grapefruit are known to show inhibitory effects against Cytochrome P450 3A (CYP3A) in intestinal epithelial cells; however, furanocoumarin derivatives are contained not only in grapefruit but also widely in the plants of *Rutaceae* and *Umbelliferae* families, which are used as components of Kampo extract medicines. We investigated the inhibitory effects of 12 furanocoumarins extracted from plants in the *Umbelliferae* family against CYP3A activity. Notopterol and rivulobirin A were found to be potent inhibitors of CYP3A. Furthermore, we studied their inhibitory effect on intestinal CYP3A when furanocoumarins are used as Kampo extract medicines *in vivo*. Midazolam, a CYP3A substrate drug, was concomitantly orally administered to rats with Kampo extract medicines containing furanocoumarins, Senkyu-cha-cho-san or Sokei-kakketsu-to. Both Kampo extracted medicines did not obviously affect  $C_{max}$  and area under the plasma concentration-time curve (AUC) of midazolam, although both Kampo extract medicines contained notopterol, a potent CYP3A inhibitor *in vitro*. The results implied a lack of potent drug-drug interactions between both Kampo extract medicines and CYP3A substrate drugs when both are concomitantly administered. To evaluate the mechanism-based inhibition of CYP3A by 12 furanocoumarins, mechanism-based inhibition screening experiment was performed. As a result, it was shown that notopterol, rivulobirin A and byakangelicol were potent mechanism-based inhibitors. Furthermore, midazolam was orally administered to rats which are pretreated by oral administration of Kampo extracted medicines of Senkyu-cha-cho-san or Sokei-kakketsu-to for 3 days. Senkyu-cha-cho-san and Sokei-kakketsu-to significantly increased AUC of midazolam, resulting that furanocoumarins in these Kampo extracted medicines may inhibit intestinal CYP3A as mechanism-based inhibitors.

**Key words** — furanocoumarins; Kampo extracted medicines; CYP3A; mechanism-based inhibition, intestinal absorption

#### 1. はじめに

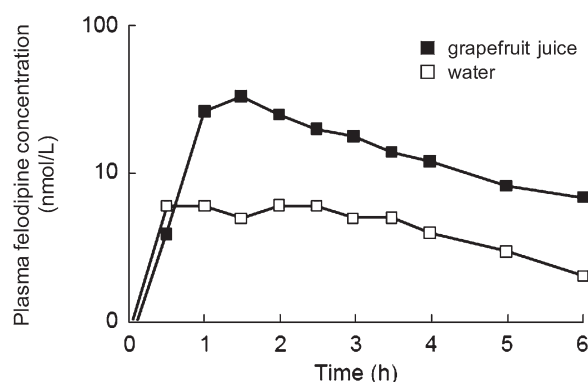
ヒトにおける主代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) 3A4 をはじめとする CYP3A は肝臓のみでなく小腸にも発現していることが知られており,<sup>1,2)</sup> 同酵素の基質となる nifedipine<sup>3)</sup> や

triazolam<sup>4)</sup> 等の低い経口 bioavailability の一因となっている。また, CYP3A により認識される基質薬物同士を併用したり, CYP3A の酵素阻害が知られている薬物を併用したりすると, 小腸において薬物間相互作用が生じることも報告されている。<sup>5-7)</sup> これらの報告のほとんどは西洋薬同士によ

\* 大阪薬科大学 薬剤学研究室 e-mail: iwanaga@gly.oups.ac.jp

るものであるが、この薬物間相互作用は西洋薬間のみで見られる特有の現象ではない。グレープフルーツジュース、<sup>8)</sup> クランベリー、<sup>9)</sup> ガーリック<sup>10)</sup> 等に代表される飲食物や、ケルセチン、<sup>11)</sup> イチョウ葉<sup>12)</sup> のようなサプリメント含有成分も小腸 CYP3A を阻害することが報告されている。これらの中で、グレープフルーツジュースによる小腸 CYP3A の阻害に関する研究が最も多く報告されている。<sup>13-15)</sup> Fig. 1 は Ca チャネル遮断薬である felodipine をグレープフルーツジュースあるいは水とともに服用した際の felodipine の血漿中濃度推移を示したものである。<sup>13)</sup> Felodipine は初回

通過効果の大きな薬物の代表例であり、小腸や肝臓による初回通過効果が阻害されたため血漿中濃度の増大に繋がったものと考えられた。その後、グレープフルーツ服用後に CYP3A 基質薬物を静脈内投与した場合と、経口投与した場合の血漿中濃度を比較したところ、経口投与時においてその効果が大きいことが明らかとされ、グレープフルーツ中成分の CYP3A に対する影響は肝臓よりも小腸の方がはるかに大きいことが示された。<sup>14)</sup> Table 1 は経口投与時にグレープフルーツジュースとともに CYP3A の基質薬物 (predonisone 及び theophylline を除く) を服用した際の Area under



**Fig. 1** Plasma felodipine concentration-time profile from the pilot study in which the effect of grapefruit juice was evaluated in a volunteer. Felodipine 5 mg regular tablet was administered with 350 ml double-strength grapefruit juice or water. Cited from Ref. #13.

**Table 1** Innate oral drug bioavailability and mean relative drug AUC and  $C_{max}$  with grapefruit juice compared with control(%).

Bioavailability	Medication	Drug AUC	Drug $C_{max}$
< 5%	Nisoldipine	198	406
	Nimodipine	151	124
	Terfenadine	249	343
	Saquinavir	150-220	—
	Felodipine	145-345	170-538
15-20%	Nicardipine	134-196	125-153
	Nitrendipine	140-206	140-199
	Propafenone	133	123
	17 $\beta$ -oestradiol	116	131
30-40%	Cyclosporin	108-162	104-132
	Diltiazem	110	102
	Ethinylestradiol	128	137
	Midazolam	152	156
	Triazolam	148	130
	Verapamil	143	161
60%	Nifedipine	134-203	104-194
70%	Quinidine	108	93
> 80%	Acenocoumarol	98	—
	Amlodipine	108-116	115
	Prednisone	150	139
	Theophylline	103	97

the plasma concentration-time curve (AUC) 及び  $C_{max}$  の変化について示したものである。<sup>13)</sup> このように多くの薬物についてグレープフルーツジュースとともに服用することによって血漿中濃度の増大および AUC の増大が報告されているが、特に bioavailability の低い薬物において顕著にその影響が現れていることから、本相互作用の回避は副作用防止の観点から極めて重要である。

グレープフルーツジュース中に含まれるフラボノイドの 1 種である naringin が CYP3A 阻害の原因物質として当初考えられていたが、その後、他の含有物質であるフラノクマリン誘導体 6', 7'-dihydroxybergamottin が CYP3A に対してより強い阻害活性を有していることが示された。<sup>15)</sup> フラノクマリン誘導体は、グレープフルーツに特有の物質ではなく、セリ科の植物中にも広く存在が確認されており、生薬原料となるビャクシ、キョウカツ、ボウフウ、ハマウド等の漢方製剤の原料となる生薬にも含有されている。<sup>16)</sup>

1976 年に漢方薬の一部が保険適用となって以来、極めて広い適用がなされており、近年では補完代替医療の役割を担っている。<sup>17)</sup> しかし、漢方薬の効果については不明な点が多く、evidence-based medicine (EBM) の観点から情報の蓄積が望まれている。また、CYP3A の基質となる薬物は市販薬の 6 割を占めるため、CYP3A の基質となる薬物と、CYP3A の活性に影響を及ぼす可能性のある成分を含有する漢方製剤を併用した際の相互作用についての詳細な情報を得ることは、安全な薬物療法を行う上で極めて重要である。

本論文では、セリ科生薬に含まれるフラノクマリン誘導体の CYP3A に対する阻害活性の有無、阻害活性強度、阻害メカニズム等について、セリ科生薬由来の 12 種のフラノクマリン類及びそれらを含む漢方製剤を用いて検討した内容について報告する。

## 2. フラノクマリン類の CYP3A 阻害活性スクリーニング

セリ科生薬由来フラノクマリン類として、キョ

ウカツ、ビャクシ、ボウフウから抽出された 12 種のフラノクマリン類を実験に用いた。これらのフラノクマリン類は化学構造上、側鎖を有さないもの (Psoralen)、5 位のみ側に側鎖を有するもの (Bergapten, Isoimperatorin, Oxypeucedanin, Oxypeucedanin hydrate, Notopterol)、8 位のみ側に側鎖を有するもの (Imperatorin, Heraclenin, Heraclenol)、5 位と 8 位の両方に側鎖を有するもの (Byakangelicol, Byakangelicin)、2 量体として存在するもの (Rivulobirin A)、等の特徴を有している (Fig. 2)。CYP3A の基質薬物である midazolam の 1' 位水酸化活性を指標として、12 種のフラノクマリン類の CYP3A 阻害活性についてバキュロウイルス発現系 SUPERSOMES™ (Human CYP3A4+P450 Reductase+Cytochrome b5) を用いてスクリーニングを行った。Fig. 3 に示すように、本実験で使用したほとんどのフラノクマリン類は CYP3A 阻害活性を示さなかったが、Notopterol 及び Rivulobirin A はフラノクマリン類非添加時と比較して顕著に CYP3A 活性を低下させており、強力な CYP3A 阻害活性を示すことが明らかとなった。Notopterol, Rivulobirin A 共存時、CYP3A 活性はそれぞれ 51.0 %, 42.4 % に低下しており、この阻害強度は強力な CYP3A 阻害剤である 100 nM Ketoconazole (51.0 %) に匹敵した。5 位に側鎖を有するフラノクマリン類のうち、最も長い側鎖を有する Notopterol のみが CYP3A 阻害活性を示した。Guo からも同様の報告を行っており、<sup>18)</sup> フラノクマリンの脂溶性の度合いが CYP3A との親和性に重要であることを示していると考えられる。一方、唯一の 2 量体である Rivulobirin A は最も強い阻害活性を示した。グレープフルーツジュースに含まれており、極めて強力な CYP3A 阻害剤として知られている FC-726<sup>19)</sup> も Rivulobirin A 同様の dimer タイプであることから、これら dimer タイプは monomer に分解することによってフラノクマリン濃度が 2 倍に増大することが強い活性を示す原因と推察された。しかし、trimer タイプのフラノクマリンは dimer タイプより阻害活性が弱いという報告<sup>18)</sup> もあることから、フラノクマリンの構造と CYP3A

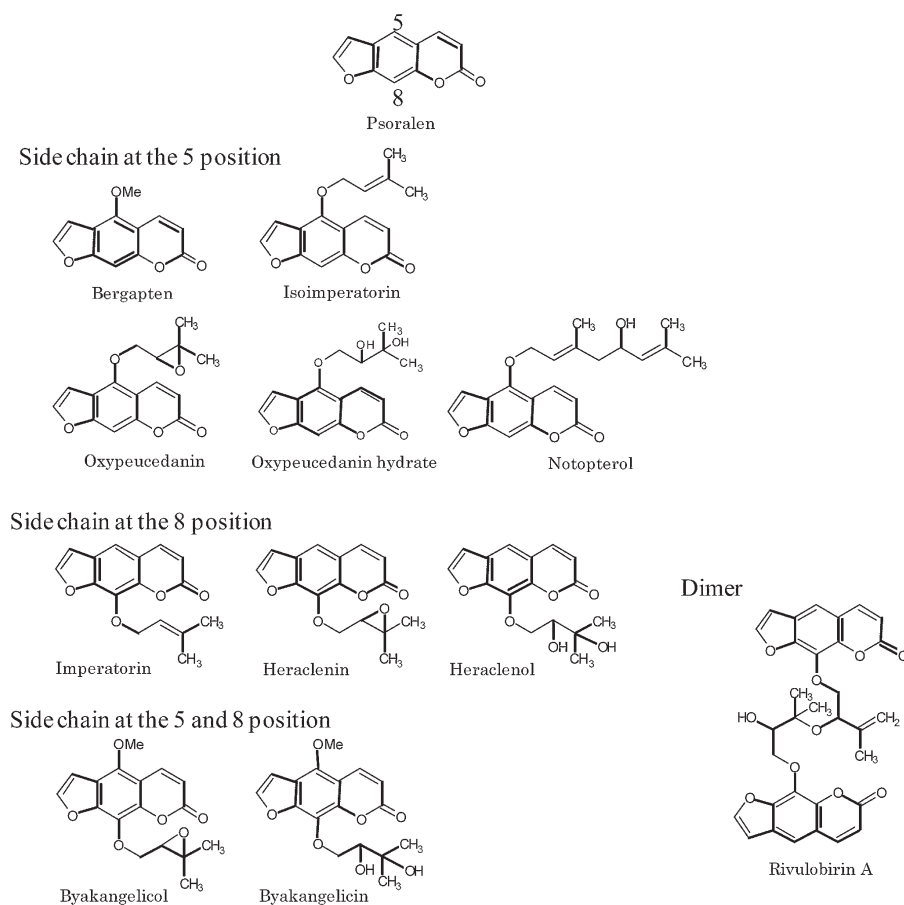


Fig. 2 Chemical structures of furanocoumarins extracted from herbal remedies in the Umbelliferae family.

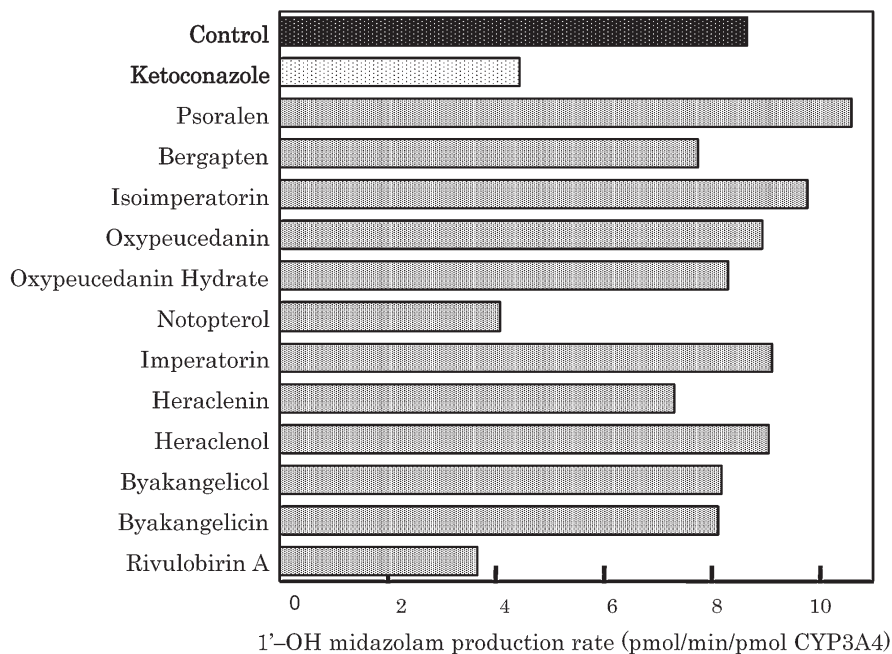


Fig. 3 CYP3A4 inhibitory effects of furanocoumarins. 1'-OH-midazolam production rate by CYP3A4 of Supersomes<sup>TM</sup> was determined by the screening experiment. Initial concentrations of midazolam and each furanocoumarin were adjusted to 2 and 10  $\mu$ M, respectively. The initial concentration of ketoconazole (positive control) was adjusted to 100 nM. Each value represents the mean of two experiments.

阻害活性の強さの相関については現在のところ明らかではない。今後、側鎖の位置や長さ以外の因子の関与についても検討する必要があると考えられる。

### 3. フラノクマリン含有漢方製剤による *in vivo* 小腸 CYP3A 競合阻害効果

上記 CYP3A 阻害効果の *in vitro* スクリーニングにより、セリ科生薬由来フラノクマリンの中には CYP3A を強く阻害するものが存在することが明らかとなった。これらフラノクマリン類は単独で用いられることはなく、漢方製剤の構成成分として他の成分と共に使用される。また、*in vivo* においては消化管内 pH や消化液の存在などによる製剤の存在環境、消化管の運動に伴う製剤の移行性、CYP3A 発現量の部位差等、薬物吸収に影響する因子が極めて複雑に関連している。したがって、*in vitro* におけるスクリーニングが *in vivo* の状態を正確に反映しているとは言い難く、漢方製剤の状態で使用した際の *in vivo* における検討が重要になる。そこで、フラノクマリン類を多く含有する漢方製剤として川芎茶調散および疎経活血湯を用い、midazolam と併用してラットに経口投与した後の血漿中 midazolam 濃度を測定することにより *in vivo* 条件下におけるフラノクマリン類含有漢方製剤が小腸 CYP3A に及ぼす影響について検討を行った。Fig. 4 に示すように、川芎茶調

散をヒトにおける通常投与量に相当する割合で投与しても midazolam の血漿中濃度推移に影響は認められなかった。一方、疎経活血湯を併用した場合においても、川芎茶調散併用時と同様に、通常投与量では血漿中 midazolam 濃度に影響は認められなかった。本実験で使用した両漢方製剤中には Rivulobirin A は含有されておらず、CYP3A の阻害に関わる主なフラノクマリンは Notopterol であると考えられる。しかし、川芎茶調散に含有される Notopterol の含有量は疎経活血湯より約 3.7 倍高いにもかかわらず、いずれにおいても阻害が生じなかったことから、川芎茶調散投与時においても Notopterol の小腸上皮細胞内濃度が競合阻害を示す濃度に達していない可能性がある。この点については、漢方製剤経口投与時における消化管内での Notopterol の溶解性や安定性が関与していると推察された。また、一部のフラノクマリン類は mechanism-based inhibition と呼ばれる機構により CYP3A を阻害することが知られている<sup>20, 21)</sup> ことから、本実験で使用したフラノクマリン類も mechanism-based inhibition 活性を有している可能性がある。Mechanism-based inhibition 活性を有する場合、極めて膜透過性の高い midazolam と単回同時投与しても、CYP3A に対する阻害活性は検出しにくいものとなる。そこで、これら 12 種のフラノクマリン類の mechanism-based inhibition 活性についてさらに検討を行った。

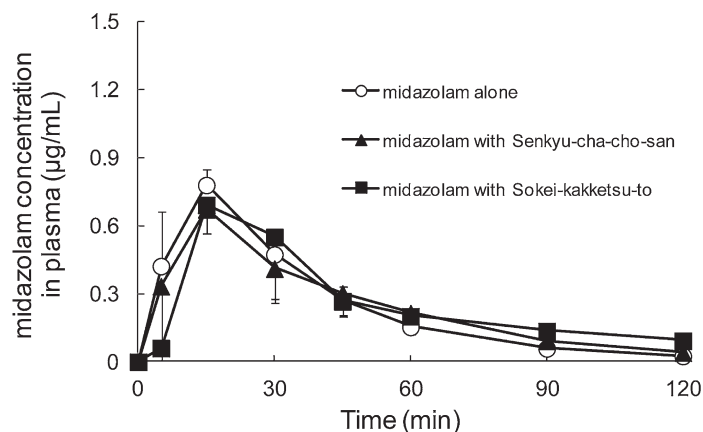


Fig. 4 Changes in midazolam concentration in plasma after concomitant oral administration of Kampo extracted medicines. Data are expressed as the mean  $\pm$  S.E. of three experiments.



#### 4. フラノクマリン類の CYP3A に対する mechanism-based inhibition 活性のスクリーニング

CYP3A 酵素に対する阻害の多くは競合阻害の様式を取ることが知られているが、これ以外にも mechanism-based inhibition と呼ばれる様式で阻害が生じることがある。これは、CYP3A による代謝物が CYP3A のアポタンパク部分や、ヘム部分と結合することにより CYP3A を不活化したり、あるいは代謝物が CYP 自体と安定な複合体を生じたりすることにより不可逆的に CYP3A を阻害するものである。<sup>22-26)</sup> この機構による阻害は不可逆的であるため、原因薬物が体内から消失した後にも新しい CYP3A 酵素が生合成されるまで阻害効果が持続し、安全性の面から特に注意を要する。まず 12 種のフラノクマリン類の時間依存的阻害活性の有無について SUPERSOMES™ を用いて検

討を行うことにより mechanism-based inhibition 活性のスクリーニングを行った。その結果、Fig. 5 に示すように数種のフラノクマリン類が時間依存的 CYP3A 阻害活性を有していることが明らかとなったが、競合阻害のスクリーニング時同様、側鎖の位置やその鎖長と時間依存的阻害活性の間には明確な相関は認められなかった。またこれらのデータより不活性化速度定数 ( $k_{obs}$ ) を算出したところ (Table 2), Notopterol, Rivulobirin A, Byakangelicol の 3 種のフラノクマリン類は、強力な mechanism-based inhibition 活性を有していることが知られている troleandomycin より大きな値を示したことから、これら 3 種のフラノクマリン類は CYP3A に対して時間依存的阻害活性を有していると判断された。また、阻害時における NADPH 要求性についての確認を行ったところ、3 種のフラノクマリン類はいずれも NADPH 非存在時には CYP3A 阻害を示さず、阻害に対す

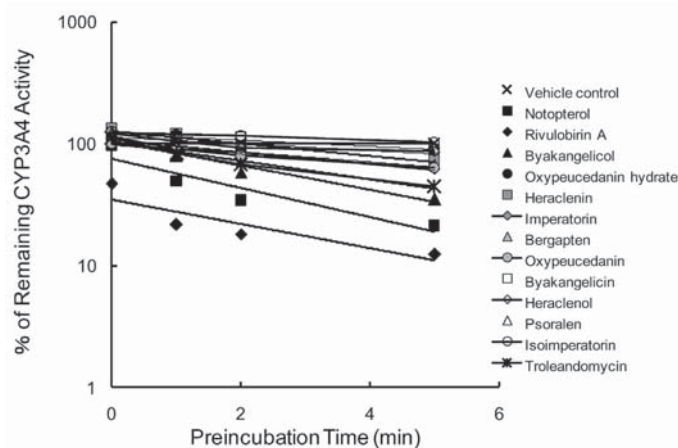


Fig. 5 Time-dependent inhibition of CYP3A4 by furanocoumarins. Each value represents the mean of 2-4 experiments.

Table 2 Calculated  $k_{obs}$  values of 12 furanocoumarins.

Furanocoumarins	$k_{obs}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	Furanocoumarins	$k_{obs}$ ( $\text{min}^{-1}$ )
Notopterol	0.2804	Bergapten	0.0964
Rivulobirin A	0.2389	Oxypeucedanin	0.0892
Byakangelicol	0.2343	Byakangelicin	0.0670
Troleandomycin	0.1744	Heraclenol	0.0614
Oxypeucedanin hydrate	0.1181	Psoralen	0.0572
Heraclenin	0.1163	Isoimperatorin	0.0365
Imperatorin	0.1149		

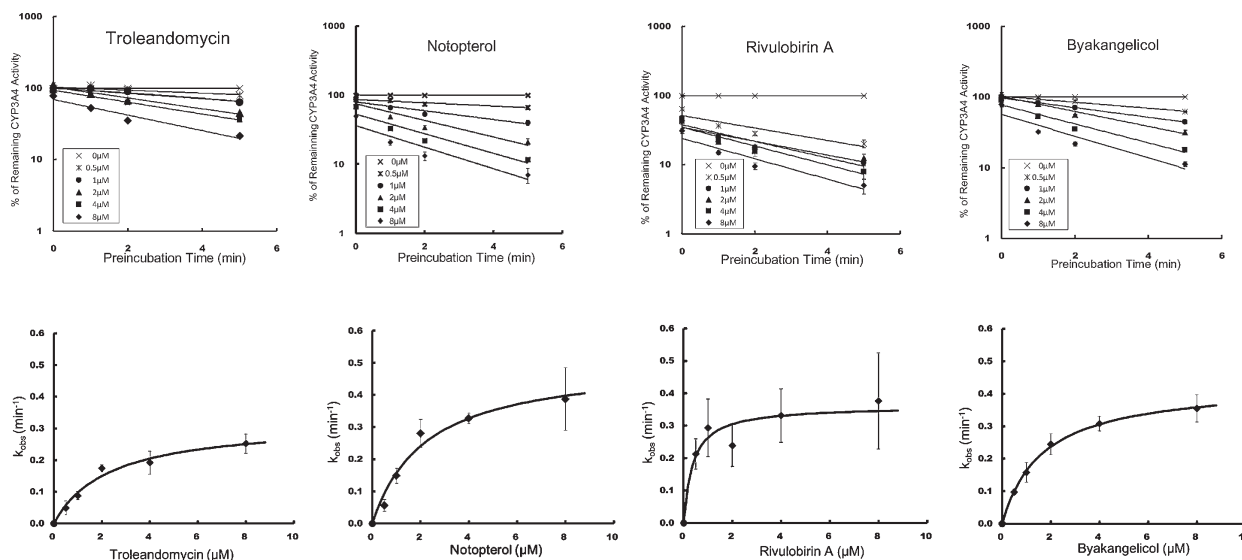
$k_{obs}$  values were calculated from the slope of the regression lines in Fig. 5.

る代謝物の関与が確認された (data not shown). さらに, これら3種のフラノクマリン類が有する阻害活性の濃度依存性について検討を行った. Fig. 6に示すようにいずれのフラノクマリン類もCYP3A4に対して濃度依存的な阻害活性を示した. これらのデータから mechanism-based inhibition パラメータを算出したところ, Table 3に示すように解離定数  $K_I$  は Notopterol  $\geq$  Troleandomycin  $>$  Byakangelicol  $\gg$  Rivulobirin A の順となった. したがって, これらのフラノクマリンを含有する漢方製剤は troleandomycin に匹敵する mechanism-based inhibition 活性を有する可能性がある.

## 5. フラノクマリン含有漢方製剤による *in vivo* 小腸 CYP3A4 に対する mechanism-based inhibition 活性

フラノクマリン類を含有する漢方製剤を使用し

た際に mechanism-based inhibition が生じるかどうかについて, ラットに川芎茶調散又は疎経活血湯を通常量に相当する投与量で1日1回連続3日間経口投与した翌日に, midazolam を経口投与し, 血漿中 midazolam 濃度を経時的に測定した. また比較のために漢方製剤を上記同様3日間連続投与した翌日に, midazolam を静脈内投与した後の血漿中濃度も併せて測定した. Fig. 7Aに示すように漢方製剤非投与群と比較して, いずれの漢方製剤をあらかじめ投与した群において midazolam の血漿中濃度は増大した. 一方, midazolam を静脈内投与した場合には, いずれの漢方製剤の投与の影響も認められなかった (Fig. 7B). また, midazolam の血漿中濃度推移より算出したパラメータを Table 4に示した. 両漢方製剤をあらかじめ3日間投与しておくことにより経口投与後の AUC は 1.5 ~ 1.6 倍に増大することが明らかとなった. また, midazolam 静注時には有意な差は

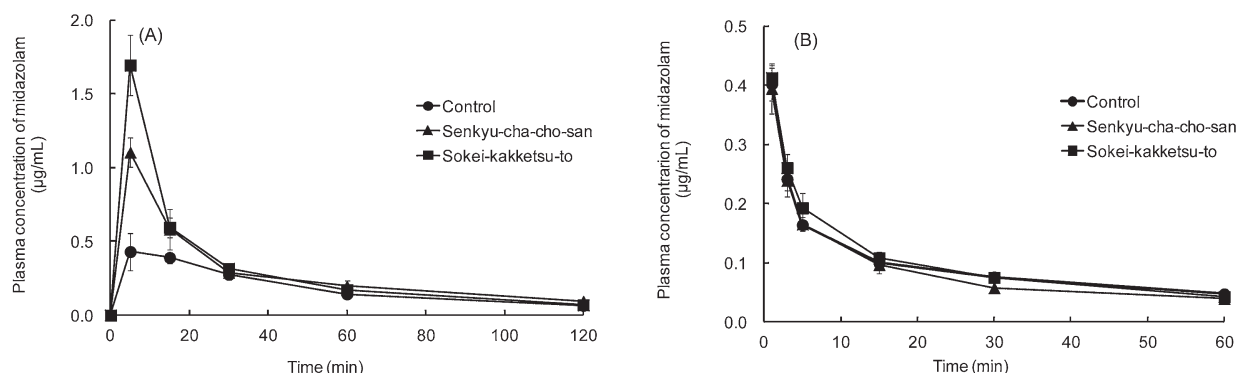


**Fig. 6** Concentration-dependent inhibition of CYP3A4 by furanocoumarins. Solid lines represent the profiles fitted to the equation of  $k_{obs} = (k_{inact} \times [FC]) / (K_I + [FC])$ , where  $k_{obs}$ ,  $k_{inact}$ ,  $K_I$ ,  $[FC]$  mean the observed inactivation rate constants, maximal inactivation rate constant, dissociation constant and furanocoumarins concentration in the incubation mixtures, respectively. Each point represents the mean  $\pm$  S.E. of four experiments.

**Table 3** Calculated mechanism-based inhibition parameters of 3 furanocoumarins

	Troleandomycin	Notopterol	Rivulobirin A	Byakangelicol
$K_I$ ( $\mu\text{M}$ )	$2.274 \pm 0.155$	$2.481 \pm 1.062$	$0.377 \pm 0.225$	$1.691 \pm 0.631$
$K_{inact}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.321 \pm 0.039$	$0.535 \pm 0.144$	$0.366 \pm 0.135$	$0.437 \pm 0.079$

Mechanism-based inhibition parameters were calculated from the data shown in Fig. 6.



**Fig. 7** Effects of Kampo extracted medicines including furanocoumarins on midazolam concentration in plasma after (A) oral and (B) intravenous administration to rats. Midazolam was orally or intravenously (10 mg/kg, 0.5 mg/kg, respectively) administered to rats which are pretreated by oral administration of Kampo extracted medicines of Senkyu-cha-cho-san or Sokei-kakketsu-to for 3 days (125 mg/kg/day). Each point in panel (A) and (B) represent the mean  $\pm$  S.E. of 5-7 and 4 four experiments, respectively.

**Table 4** Effects of furanocoumarins on the pharmacokinetic parameters of midazolam after oral or intravenous administration

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ )	AUC Ratio
<i>p. o.</i> administration			
Control	$0.430 \pm 0.127$	$28.20 \pm 1.456$	1.00
Senkyu-cha-cho-san	$1.105 \pm 0.098$	$45.03 \pm 6.566$	$1.60 \pm 0.208^*$
Sokei-kakketsu-to	$1.695 \pm 0.203$	$42.18 \pm 4.835$	$1.50 \pm 0.086^*$
<i>i. v.</i> administration			
Control		$8.936 \pm 0.716$	1.00
Senkyu-cha-cho-san		$7.512 \pm 1.392$	$0.841 \pm 0.135$
Sokei-kakketsu-to		$8.387 \pm 0.545$	$0.939 \pm 0.053$

Data for *p. o.* administration and *i. v.* administration experiments represent the mean  $\pm$  S.E. of 5-7 and 4 experiments, respectively.  
\*Significant at  $P < 0.05$  vs Control.

認められなかったことから、これら漢方製剤の前処置により肝臓の CYP3A ではなく、小腸 CYP3A が阻害されていることが明らかとなった。グレープフルーツ含有フラノクマリン類も小腸 CYP3A のみに対して mechanism-based inhibition 活性を有していること、またその阻害効果は長期間にわたり持続することが報告<sup>27)</sup> されていることから、本研究で使用了漢方製剤についてもグレープフルーツジュース飲用時と同様に mechanism-based inhibition の様式によって小腸 CYP3A を強く阻害していると考えられる。ラット小腸に発現している CYP3A はヒト小腸に発現している CYP3A と薬物認識性はほぼ一致することからラットは様々な研究に使用されているが、両分子種は厳密には異なっているため、<sup>28, 29)</sup> 今後、臨床研究を進めて

行くことにより漢方製剤の小腸 CYP3A に対する mechanism-based inhibition 活性の詳細が明らかになると思われる。

## 6. おわりに

本総論では、漢方製剤中に含まれるフラノクマリン類の小腸 CYP3A 阻害活性について競合阻害、mechanism-based inhibition の両観点から *in vitro*, *in vivo* データを交えて検討を行った結果について示した。このうち、mechanism-based inhibition については、臨床上特に注意すべき相互作用であることから、更に詳細な検討を進める必要があると思われる。一方、本実験で取り上げたフラノクマリン類の中には、CYP3A のみ



ならず、外来異物に対する強固な生体防御機構の一つとして機能している排出トランスポータ P-glycoprotein も強力に阻害するものがあることをすでに見出しており<sup>30)</sup> 研究を進めている。

これまで薬物間相互作用については西洋薬間の作用が中心に研究が進められてきたが、本研究で取り上げた漢方製剤はセルフメディケーションの概念の普及と共に今後ますます需要を伸ばしていくことが予想されるため、漢方製剤と西洋薬あるいは漢方製剤間における相互作用に関する情報の蓄積が望まれる。

## 謝辞

本研究の一部は平成 23 年度大阪薬科大学同窓会研究助成により遂行したものです。御支援賜りました関係各位に深謝致します。

## REFERENCES

- 1) Watkins P. B., Wrigton S. A., Schuetz E. G., Molowa D. T., Guzelian P. S., *J. Clin. Invest.* **80**, 1029-1036 (1987).
- 2) Kolars J. C., Schmiedlin-Ren P., Schutz J. D., Fang C., Watkins P. B., *J. Clin. Invest.* **90**, 1871-1878 (1992).
- 3) Zhang Q. Y., Fang C., Zhang J., Dunbar D., Kaminsky L., Ding X., *Drug Metab. Dispos.*, **37**, 651-657 (2009).
- 4) van Waterschoot R. A., Rooswinkel R. W., Sparidans R. W., van Herwaarden A. E., Beijnen J. H., Schinkel A. H., *Drug Metab. Dispos.*, **37**, 2305-2313 (2009).
- 5) Kageyama M., Namiki H., Fukushima H., Ito Y., Shibata N., Takada K., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 316-322 (2005).
- 6) Kanazu T., Okamura N., Yamaguchi Y., Baba T., Koike M., *Xenobiotica*, **35**, 305-317 (2005).
- 7) Lemma G. L., Wang Z., Hamman M. A., Zaheer N. A., Gorski J. C., Hall S. D., *Clin. Pharmacol. Ther.* **79**, 218-230 (2006).
- 8) Uno T., Ohkubo T., Motomura S., Sugawara K., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **61**, 533-537 (2006).
- 9) Kim E., Sy-Cordero A., Graf T. N., Brantley S. J., Paine M. F., Oberlies N. H., *Planta Med.*, **77**, 265-270 (2011).
- 10) Berginc K., Kristl A., *Curr. Drug Metab.*, **14**, 90-101 (2013).
- 11) Shin S. C., Choi J. S., Li X., *Int J. Pharm.*, **313**, 144-149 (2006).
- 12) Ohnishi N., Kusuhara M., Yoshioka M., Kuroda K., Soga A., Nishikawa F., Koishi T., Nakagawa M., Hori S., Matsumoto T., Yamashita M., Ohta S., Takara K., Yokoyama T., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1315-1320 (2003).
- 13) Bailey D. G., Malcolm J., Arnold O., Spence J. D., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 101-110 (1998).
- 14) Ducharme M. P., Warbasse L. H., Edwards D. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **57**, 485-491 (1995).
- 15) Edwards D. J., Bellevue III F. H., Woster P. M., *Drug Metab. Dispos.*, **24**, 1287-1290 (1996).
- 16) Guo L. Q., Taniguchi M., Chen Y. Q., Baba K., Yamazoe Y., *Jpn. J. Pharmacol.*, **85**, 399-408 (2001).
- 17) Takegawa Y., Ikushima H., Ozaki K., Furutani S., Kawanaka T., Kudoh T., Harada M., *J. Med. Invest.*, **55**, 99-105 (2008).
- 18) Guo L. Q., Taniguchi M., Xiao Y. Q., Baba K., Ohta T., Yamazoe Y., *Jpn. J. Pharmacol.* **82**, 122-129 (2000).
- 19) Ohnishi A., Matsuo H., Yamada S., Takanaga H., Morimoto S., Shoyama Y., Ohtani T., Sawada Y., *Br. J. Pharmacol.* **130**, 1369-1377 (2000).
- 20) He K., Iyer K. R., Hayes R. N., Sinz M. W., Woolf T. F., Hollenberg P. F., *Chem. Res. Toxicol.*, **11**, 252-259 (1998).
- 21) Schmiedlin-Ren P., Edwards D. J., Fitzsimmons M. E., He K., Lown K. S., Woster P. M., Rahman A., Thummel K. E., Fisher J. M., Hollenberg P. F., Watkins P. B., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1228-1233 (1997).
- 22) Baer B. R., Wienkers L. C., Rock D. A., *Chem. Res. Toxicol.*, **20**, 954-964 (2007).

- 23) Chen Q., Ngui J. S., Doss G. A., Wang R. W., Cai X., DiNinno F. P., Blizzard T. A., Hammond M. L., Stearns R. A., Evans D. C., Baille T. A., Tang W., *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 907-914 (2002).
- 24) Foti R. S., Rock D. A., Pearson J. T., Wahlstrom J. L., Wienkers L. C., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 1188-1195 (2011).
- 25) Lindstrom T. D., Hanssen B. R., Wrighton S. A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 65-269 (1993).
- 26) Tinel M., Descatoire V., Larrey D., Loeper J., Labbe G., Letteron P., Pessayre D., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **250**, 746-751 (1989).
- 27) Takanaga H., Ohnishi A., Murakami H., Matsuo H., Higuchi S., Urae A., Irie S., Furuie H., Matsukuma K., Kimura M, Kawano K., Orii Y., Tanaka T., Sawada Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**, 201-214 (2000).
- 28) Eeckhoudt S. L., Horsmans Y., Verbeeck R. K., *Xenobiotica*, **32**, 975-984 (2002).
- 29) Kanazu T., Okamura N., Yamaguchi Y., Baba T., Koike M., *Xenobiotica*, **35**, 305-317 (2005).
- 30) Iwanaga K., Yoneda S., Hamahata Y., Miyazaki M., Shibano M., Taniguchi M., Baba K., Kakemi M., *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 1246-1251 (2011).