
解 説

漢方エキス製剤の安全使用について ～甘草配合処方について考える～**能勢充彦*****抄 録**

漢方エキス製剤の安全使用を目的として、副作用報告の多い甘草配合処方について、配合生薬量と原因化合物であるグリチルリチン (GL) 含量および副作用報告件数との比較を行った。その結果、代表的な甘草配合漢方処方における GL 含量は甘草配合量に対して概ね直線性を示すことが明らかとなった。一方、小青竜湯は、その相関を大きく下回ることが明らかとなり、それは五味子の配合による煎じ液の pH の低下が GL の抽出効率を低下させたことによることが判明した。そこで、煎じ液の pH と GL の抽出効率について詳細に検討したところ、よい相関を示すことが明らかとなった。また、これら甘草配合漢方処方の副作用報告件数との相関性を検証したところ、配合甘草量よりも GL 含量の方がより強い相関を示し、甘草に起因する副作用の予測には各処方の GL 含量を推定することが重要であり、エキス製剤においてはインタビューフォームの利用が可能であることを示した。

Abstract

In order to establish the safe use of Kampo extract formulations especially containing Glycyrrhizae Radix, we compared the glycyrrhizin (GL) contents in 25 major kinds of Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix. We found that the GL content per daily dosage in all Kampo extracts are generally proportional to the compounding amount of Glycyrrhizae Radix, except in the case of Shoseiryuto. We also found that Schizandrae Fructus in Shoseiryuto decoction caused a lowered pH condition and drastically decreased the extraction efficacy of GL from crude drug. The extraction efficacy of GL in 25 kinds of Kampo extracts was not constant but it correlates significantly with the pH value of the decoction. Furthermore, the GL contents are well correlated with pseudoaldosteronism incidence data obtained from the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database on the 25 kinds of Kampo extracts. These results suggested that the GL content in Glycyrrhizae Radix-containing Kampo products can be estimated from both the compounding amounts of Glycyrrhizae Radix and pH value documented in their interview forms. Knowledge of GL content will help avoid adverse reactions due to Glycyrrhizae Radix.

*名城大学薬学部生薬学研究室教授

(のせ みつひこ)

キーワード：漢方方剤、甘草、グリチルリチン、偽アルドステロン症、安全使用

Kampo extract formulation, Glycyrrhizae Radix, glycyrrhizin, pseudoaldosteronism, safe use

はじめに

「漢方」という用語は、ときに漢方医学を指し、またときに漢方薬を指す。「漢方」の「漢」は中国を意味し、「方」は方術、すなわち医術を指す。いくつかの公定書において、漢方医学は「中国伝統医学に端を発し、日本に伝わった後、独自の発展を遂げた医療体系である」と定義される。また、「日本漢方」とも称されるように、中国伝統医学の現在形である中医学や同じ流れを汲む韓医学とは区別されることも多い。

明治政府の西欧化政策により、医師免許は西洋医学を修めた者のみに付与されることとなり、漢方医学は衰退を余儀なくされたものの、一部の医師、薬剤師などにより一定の役割を果たし続けてきた。日経メディカルや日本漢方生薬製剤協会が実施してきたアンケート調査¹⁾によれば、漢方薬を日常診療の中で使用する医師の割合は回を重ねるごとに増加を示し、今ではほぼ9割の医師がエキス製剤など漢方薬の使用経験をもつまでに至っている。また、2015年に厚生労働省が策定した「医薬品産業強化総合戦略」²⁾の中で、「漢方薬については、西洋薬にはない効果・効能、自然素材の安心感などから、年々需要が増加しており、我が国の医療において重要な役割を担っている」と言及されるなど、漢方医学はわが国の正規医療の一部として重要な役割を果たしている。

現在、広く臨床応用されている漢方エキス製剤は、1955年に小太郎製薬による一般用エキス製剤の販売開始が起点となり、1967年に4処方(十味敗毒湯、葛根湯、五苓散、当帰芍薬散)の薬価収載がなされ、さらに1986年には148処方が保険診療可能な医療用医薬品として承認された。その間、1975年に「一般用漢方処方の手引き」が発表されて210処方が一般用医薬品として活用可能となり、2006年には「新一般用漢方処方の手引き」として294処方へと発展的に改訂された。この処方数の拡大は、厚生労働省によるセルフメディケーション振興のための具体的な方策の一つとして漢方薬や生薬を活用しようと、一般用医薬品承認審査合理化検討会が一般用漢方処方の見直しを提案

したことによる³⁾。また、2006年第十五改正日本薬局方の医薬品各条に漢方処方エキス6品目が収載され、漢方エキス製剤がわが国の保健衛生上重要な医薬品であることが法令上に示されることとなり、現在の第十八改正日本薬局方では37品目を数える。

高齢化社会を迎えている日本社会において、ポリファーマシーの是正や薬の適正使用が問題となる昨今、患者サイドだけでなく、医療従事者、さらには行政からも漢方医学への期待は依然として高い。日常診療における漢方エキス製剤の有効活用が求められると同時に、その安全使用は重要な課題である。

一般に、漢方薬の作用は緩徐であり、副作用はほとんどないと考えられがちであるが、西洋医薬品ほどではないものの、偽アルドステロン症や間質性肺炎などの重篤な副作用や薬剤性肝障害、食欲不振や消化器系症状などが発生することが報告されている。実際、漢方エキス製剤の添付文書やパッケージには、留意すべき基礎疾患や西洋医薬品との併用などについての注意事項が記されている。また、高齢者の服用に際しては、一般に生理機能が低下していることを考慮し、減量するなどの注意を要するとされ、さらに妊婦、産婦、授乳婦や小児などへの投与についての安全性は確立されていないことも明記されている。

本稿では、漢方エキス製剤の安全使用を目的として、代表的な副作用として知られる偽アルドステロン症とその原因生薬とされる甘草について考えてみたい。

1. 甘草およびその副作用としての偽アルドステロン症

甘草は、マメ科のウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) あるいはスペインカンゾウ (*G. glabra*) の根およびストロン(ほふく茎)を用いる生薬で、医療用および一般用漢方製剤の約7割に配合される常用生薬である。主成分であるトリテルペンサポニンのグリチルリチン (glycyrrhizin, GL) は、抗アレルギー作用や抗炎症作用など多彩な薬理作

用を示す一方で、偽アルドステロン症などの副作用発現にも関与することが知られている⁴⁻⁸⁾。

経口投与されたGLは、腸内細菌叢による加水分解を受け、アグリコンであるグリチルレチン酸 (glycyrrhetic acid, GA) として吸収され、種々の薬理作用を示すと考えられているが、一方でステロイドホルモンの不活性化を阻害して低カリウム血症を引き起こすことが知られている。すなわち、GAはコルチゾールからコルチゾンへの代謝を司る 11β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11β -HSD) を阻害する作用をもつ。この酵素には2種類のアイソフォームがあり、腎尿細管にはその2型 (11β -HSD2) が存在し、この酵素がGLの大量摂取時に障害され、増加したコルチゾールが鉍質コルチコイド受容体に作用して、ナトリウムの再吸収を促進させ、その一方でカリウムの排泄を増加させることにより、低カリウム血症を生じやすくなると理解されている⁹⁾。

近年、脂肪性肝障害モデルなどを用いた検討により、何らかの肝機能障害をもつ患者においては肝臓でグルクロン酸抱合を受けたGAの代謝物である3-O-monogurucronyl glycyrrhetic acid (3MGA) が腸管循環には乗らず、腎排泄されることにより低カリウム血症を引き起こす可能性があるとの報告やその他の代謝物が関わるのではないかとする報告はあるものの¹⁰⁻¹³⁾、教科書的にはGAがその原因化合物であると考えられている。

偽アルドステロン症の発現頻度は、甘草の摂取過多、長期服用、高齢者、女性で高くなると報告されており^{14, 15)}、甘草配合漢方処方においては甘草の配合量に応じた使用上の注意が示されている。添付文書においても、甘草の含有量が1日2.5g以上のエキス製剤と2.5g未満のエキス製剤では記載事項が異なっており、偽アルドステロン症の発症が甘草の使用量に影響されることが認知されている。その一方で、甘草配合処方に含有されるGL量は、配合された甘草量とは相関しないとす報告¹⁶⁾もあり、処方間でのGL含量の違いに興味を持たれた。

漢方薬は、複数の生薬を配合して調製されるものであり、配合される生薬の組合せが含有成分のエキス中への溶出挙動に影響することも十分考えられること¹⁷⁾から、われわれは同一ロットの生薬を用い、汎用される甘草配合漢方処方をいくつか作製し、処方間でGL含量に違いがあるのかどうか高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて比較定量した^{18, 19)}。

2. 代表的な甘草配合漢方エキスの作製とGL含量の測定

2.1. 使用した甘草のGL含量について

まず、本研究に用いた甘草の切断生薬 (刻み生薬) がどの程度GLを含有するのか、日本薬局方に則り定量した。すなわち、甘草の粉末0.5gを精密に量り、希エタノールにて抽出し、その抽出液をHPLC分析に供した。その結果、使用したロットの甘草は生薬の乾燥物1gあたり54.5mgのGLを含有することが明らかとなり、日本薬局方の基準である2.0%を超えた適合品であることが確認された (図1)。

一般に、生薬などの材料から目的成分を抽出する場合、材料の比表面積が大きいほど抽出効率が高いとされる。そこで、漢方方剤を煎じる際に、刻み生薬の大きさによってGLの煎じ液への抽出率が変化するかどうか検証した。

刻みの甘草および粉末化した甘草をそれぞれ2gずつ、600mLの精製水を用いて、漢方方剤を調製する場合と同様に煎じ、得られたエキスを凍結乾燥した後、収量ならびにGL含量を測定した。

その結果、刻み生薬あるいは粉末生薬を用いてもエキス収量は変わらず、またGL含量も同程度で、このロットが含有するGLは本条件下で煎じた場合、ほぼ100%煎じ液中に抽出されることが明らかとなった (図1)。

GLの抽出率が材料の比表面積に依存しなかった理由として、GLが水に溶けやすい高極性の化合物であるためではないかと考えられる。以上の結果から、漢方方剤を煎じる際に、用いる甘草の大きさに依存したGL含量の違いは生じないことが

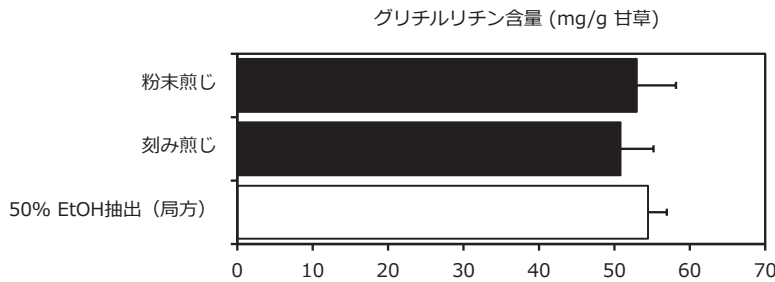


図1 使用した甘草のグリチルリチン含量と形状による抽出効率の違い

日本薬局方に則り、50%エタノールを用いて抽出を行い、そのグリチルリチン (GL) 含量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。また、生薬の形状の違いによる抽出効率を比較するため、切断生薬 (日本薬局方適合品) とそれをミルで粉末にしたものとを熱水抽出し、得られたエキス中のGL含量を測定して、それぞれ甘草単位重量当たりのGL量 (mg/g) として示した。HPLCの測定条件は以下のとおりである。分析カラム: Inertsil-ODS-3 (5 mm, 4.6 mm I.D. x 150 mm)、移動相: 2% acetic acid-CH₃CN = 60:40、検出波長: 254 nm、流速: 1.0 ml/min、カラム温度: 40℃。
(文献18より改変)

担保された。

2.2. 甘草配合漢方エキスのGL含量について

今回の検討では、2011年に報告²⁰⁾された医療用漢方製剤上位40処方から上位20処方を、また同様にして一般用漢方製剤の上位30処方から10処方を選び出し、重複したものを除いた24処方をベースに、桂枝加竜骨牡蛎湯を加えた25処方を被験甘草配合処方とした。すなわち、甘草4gが配合される芍薬甘草湯、3gが配合される小青竜湯、2.5gが配合される半夏瀉心湯、2gが配合される五淋散、温経湯、麦門冬湯、防己黄耆湯、防風通聖散、柴苓湯、小柴胡湯、柴朴湯、葛根湯、桂枝加竜骨牡蛎湯、1.5g配合の麻黄湯、柴胡桂枝湯、清心蓮子飲、抑肝散加陳皮半夏、補中益気湯、加味逍遙散、十全大補湯、抑肝散、そして1g配合の釣藤散、加味帰脾湯、人參養榮湯、六君子湯である。

それぞれの処方については、漢方業務指針 (日本薬剤師会編) に基づき、それぞれ構成生薬を600mLの精製水を加えて、マイコン煎じ器を用いて1時間、約半量になるまで煎じた。煎じ液は、残渣をろ過後、凍結乾燥して収量を測定し、HPLC分析に供した。

その結果、図2に示すように、エキス一日量

中に含有されるGL量は概して配合甘草量に応じた量を示した。甘草の配合量とエキス一日量中のGL含量をプロットしてみると、比較的良好な直線性を示した (図3 (A))。その一方で、芍薬甘草湯は直線より上方に、小青竜湯では下方に外れているように観察されたが、より相関性が高い状態をと比較検討したところ、図3 (C) に示すように、小青竜湯が外れ値となっていることが示唆された。次いで、エキス一日量に含まれるGL量を配合甘草量で除した結果を、GLの抽出効率と考え、各漢方エキスを比較したところ、小青竜湯は顕著に低値を示す結果となった。

そこで、小青竜湯について、構成生薬による甘草からのGL抽出効率に与える影響を検討することにした。

2.3. 小青竜湯構成生薬によるGL抽出効率に与える影響

予備実験的に、小青竜湯の各構成生薬 (半夏、麻黄、桂皮、五味子、芍薬、細辛、乾姜) と二味のエキスを作製し、GL含量を測定したところ、五味子との組み合わせにおいて、顕著なGL含量の低下を認めた。

そこで、小青竜湯に配合される甘草3gの単味エキスと甘草+五味子の二味エキス、小青竜湯か

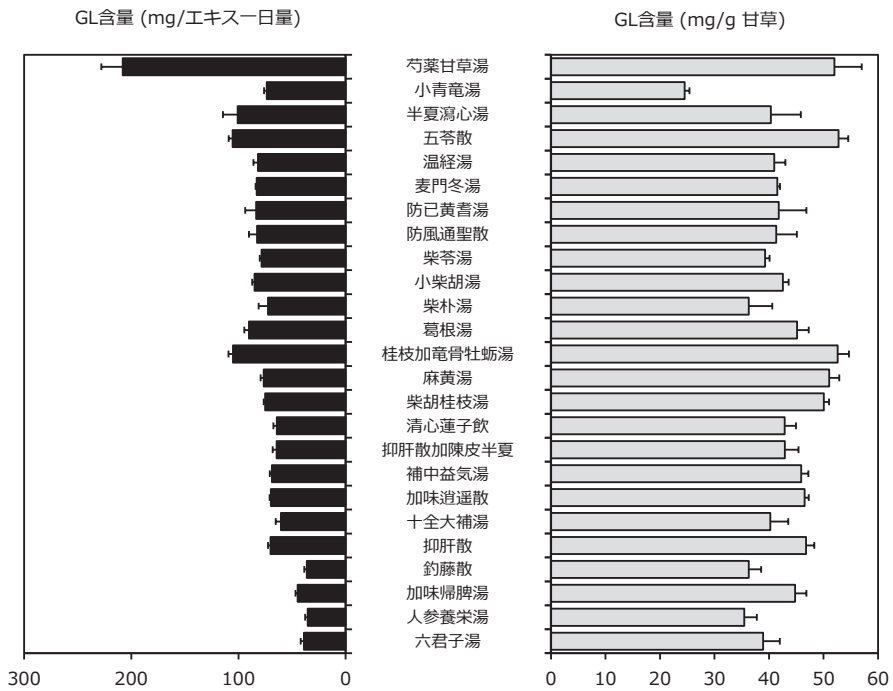


図2 甘草配合漢方エキス25種のエキス-日量のグリチルリチン (GL) 含量

左のグラフは、それぞれの漢方エキス-日量におけるGL含量を示し、右のグラフはその値を配合甘草量で除して算出し、各処方におけるGLの抽出効率とした。(文献18より改変)

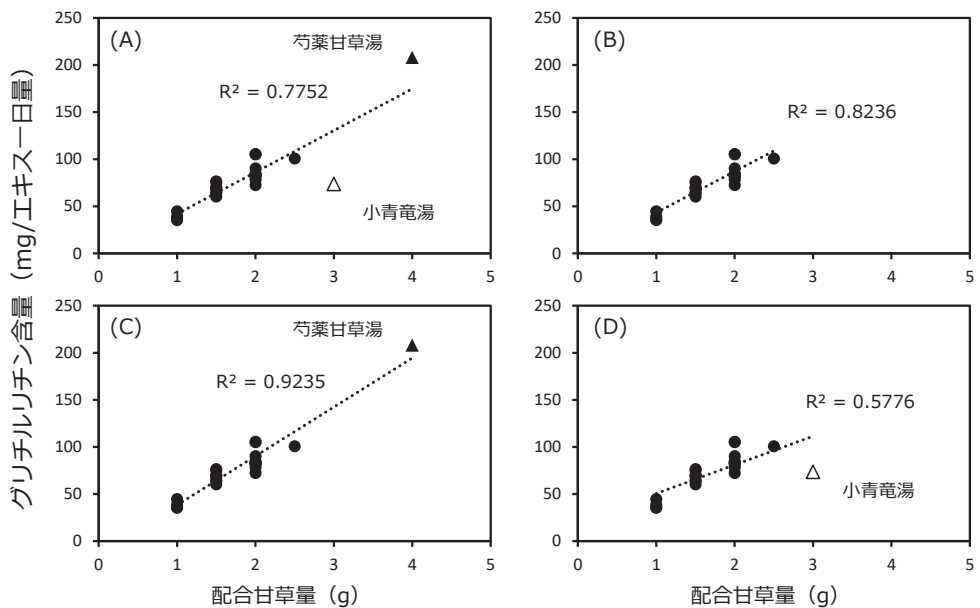


図3 甘草配合漢方エキス25種のエキス-日量のグリチルリチン含量と配合甘草量との相関

▲、芍薬甘草湯；△、小青竜湯；●、その他23処方(文献18より改変)

ら五味子を除いた小青竜湯去五味子エキスを調製してGL含量を測定したところ、甘草単味エキスと比較し、二味エキスでは約50%程度にまでGL含量は低下し、小青竜湯に近い値を示した。また、小青竜湯から五味子を除いたエキスでは、GL含量がかなり回復し、小青竜湯でのGL含量の低さは主に五味子によるものであることが判明した(図4)。

五味子は、マツブサ科のチョウセンゴミシ(*Schisandra chinensis*)の果実を用いる生薬で、成分としてschizandrinやgomisin類等のリグナン化合物を含有することが知られ、またcitric acidやmalic acid、tartalic acidなどの有機酸を含有する。煎じ液中に多量の有機酸が存在すれば、煎じ液のpHは低下し、分子内にカルボキシル基を3つ有する酸性化合物であるGLは抽出されてこないのではないかと推定した。

そこで、甘草単味エキス、五味子単味エキス、甘草+五味子の二味エキス、小青竜湯ならびに小青竜湯去五味子エキスのpHを測定したところ、甘草単味エキスのpHが5.44を示すのに対し、小青竜湯ではpH=3.83であり、甘草と五味子の二味エキスではpH=3.31、さらには小青竜湯去五味子ではpH=4.98とそれぞれGL含量と相関した結果となった(図4)。

先行研究において、麻黄湯、麻杏薏甘湯、麻杏甘石湯、薏苡仁湯、小青竜湯、桂麻各半湯、葛根湯及び葛根湯加川芎辛夷の8種の処方中のGL含量を比較し、8種の処方のうち小青竜湯で低いGL含量を認めたとする報告がなされており²¹⁾、その報告によると、本研究と同様に五味子に含有される有機酸による煎じ液のpHの低下がGLの煎じ液への抽出効率を低下させたのではないかと考察されており、本研究の結果と一致するものであった。

今回検討した漢方方剤の中では、五味子配合処方として、他にも人參養榮湯が存在するが、小青竜湯では五味子が3g配合されるのに対して、人參養榮湯では1gであるため、小青竜湯ほど煎じ液のpHを低下させず、同様に甘草を1g配合する

六君子湯や加味逍遙散、釣藤散のGL含量とは大きな差異はなかったのではないかと考えられる。

また、五味子のように、有機酸を含む生薬がエキスのpHに影響を与えるのであれば、他の果実生薬も影響すると考え、代表的な果実生薬を選び出して検討を加えたところ、山茱萸や山梔子、呉茱萸、大棗でもpHの低下は示すものの、五味子ほどではなく、その結果GLの抽出率を有意に低下させることはなかった(data not shown)。中でも、山茱萸との配合がゴミシに次いでpHを低下させ、GLの抽出効率を低下させる傾向はあるものの、現行の294処方の中には甘草との配合処方はなく、実際には問題とはならないと考えられる。

さらに、小青竜湯去五味子エキスにおいて、甘草単味エキスほどにGL含量が到達していないのは、やはり他の構成生薬による影響、例えば半夏や生姜などの生薬残渣への再吸着が生じる可能性が考えられ、それらの要因については別途検証しなければならない。

2.4. GLの抽出効率に与えるpHの影響について

つぎに、甘草からのGLの抽出液への移行率に関して、pHがどれほど影響するのかを検証した。すなわち、甘草粉末を用いて、pH=2.1とpH=6.8の100mMリン酸緩衝液を抽出溶媒とし、局方収載の定量法と同様の条件で抽出して溶液中のGL含量を定量した。

その結果、pH=6.8の場合に比べて、pH=2.1では著しくエキス中のGL含量が低下しており(図5)、GLが酸性化合物であることから、pHの低い条件では抽出され難いことが確認された。また、pH=2.1で抽出した残渣をpH=6.8の条件で再度抽出したところ、生薬中に残存すると考えられるGLがほぼ定量的に回収できたことから、酸性条件下でGLが分解したなどの理由ではなく、単純に抽出されないことが明らかとなった。以上の結果から、生薬からのGLの抽出に際しては溶媒の液性が重要であることが判明した。

そこで、種々のpHを示す100mMクエン酸緩

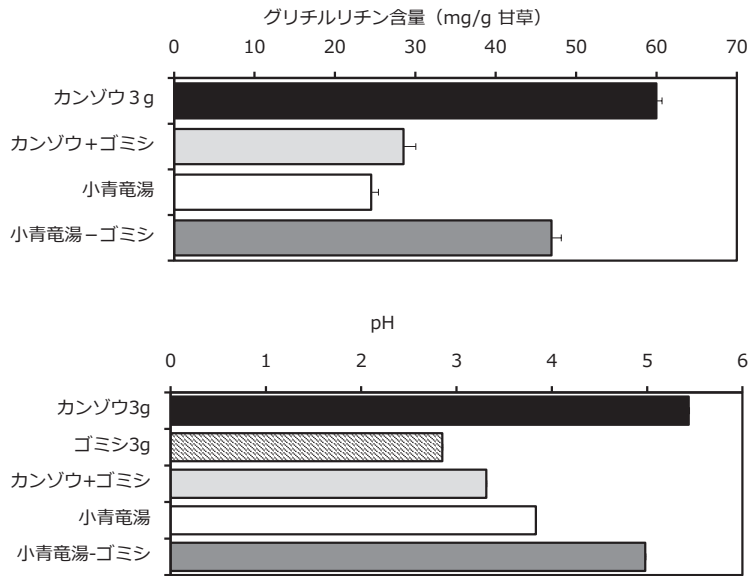


図4 小青竜湯および去五昧子エキスのグリチルリチン含量およびpH
(文献18より改変)

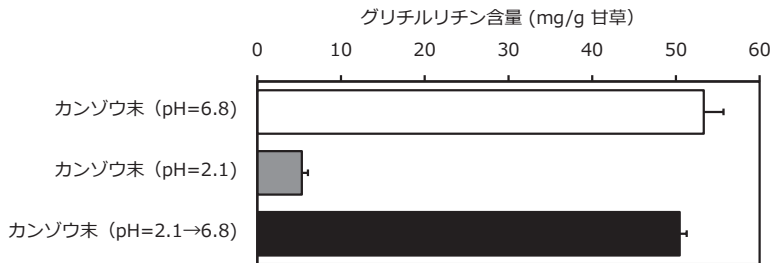


図5 甘草からのグリチルリチン抽出効率に与えるpHの影響
(文献18より改変)

衝液、酢酸緩衝液およびリン酸緩衝液を用いて、甘草粉末を室温下で抽出し、抽出液中のGL含量を測定した。

図6に示すように、抽出液中のGL含量はpH=3~4の間で急激に上昇するシグモイド曲線を示した。GLのpKaについては、pKa1 = 3.98、pKa2 = 4.62、pKa3 = 5.17であるという報告があり²²⁾、今回観察されたGLの生薬からの抽出効率はpKaで理解できる。

つぎに、今回検討した25種の漢方方剤を調製し、放冷後pHを測定して、各処方のpHとGL含量(エキス一日量当たりのGL含量(mg)/配合し

た甘草(g))との関係を検証した。その結果を、先ほどのpHによるGLの抽出効率のグラフに加えた(図7)。多くの処方ではpH=5前後に分布し、pHだけで考えた場合よりは含量としては低い値を示すことが明らかとなった。

また、竜骨と牡蛎の配合により煎じ液の液性が中性域に留まること²³⁾が推定された桂枝加竜骨牡蛎湯では、検討した処方でも最も高いpHを示し、エキス一日量に含有されるGL量を配合甘草量で除した結果でも最も高い値を示した。この結果は、GLの煎じ液への移行率には、煎じ液のpHが基本的な要因となっていることを示唆するものと

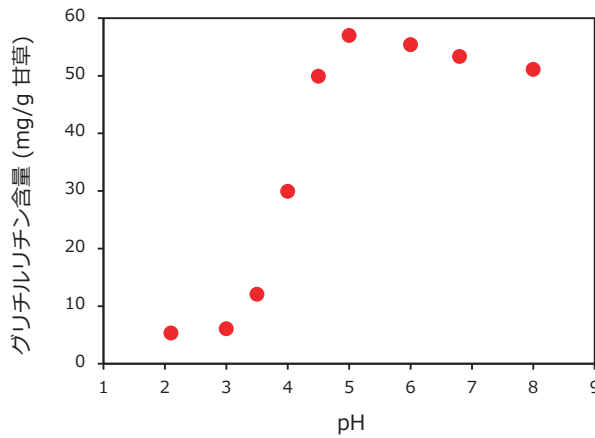


図6 甘草からのグリチルリチン抽出効率に与えるpHの影響
(文献18より改変)

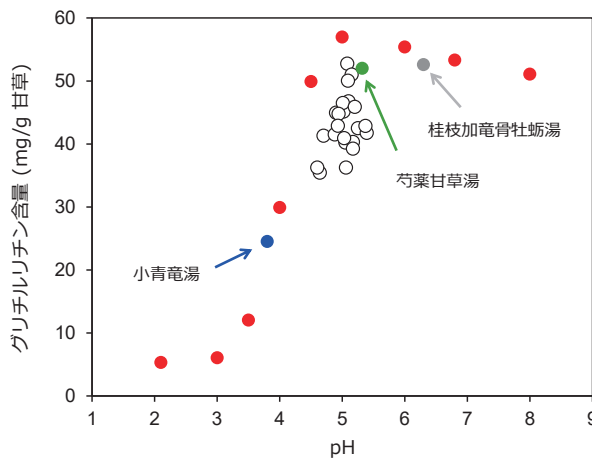


図7 甘草配合漢方エキス25種のグリチルリチン抽出効率とpHの相関
(文献18より改変)

考えている。

2.5. 被験漢方方剤25種の甘草関連副作用報告との比較

エキス一日量におけるGL含量が低かった小青竜湯について、偽アルドステロン症など甘草に起因する副作用報告件数は少ないかどうかを確認するため、今回検討した甘草配合漢方処方の副作用報告件数を、医薬品医療機器総合機構が提供する日本の医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database ; JADER、

2004~2015年)から拾い出した。

それぞれの副作用全体の報告件数を左に、甘草に起因すると考えられる副作用 (偽アルドステロン症、低カリウム血症、ミオパチー、横紋筋融解症)を右に示す(図8)。

今回検討した処方の中で、エキス一日量あたり最も多くのGLを含有する芍薬甘草湯では、副作用報告のほとんどが偽アルドステロン症関連副作用であり、その他では抑肝散が同様の傾向を示していた。小青竜湯については、偽アルドステロン症関連副作用が特に少ないというわけではなく、

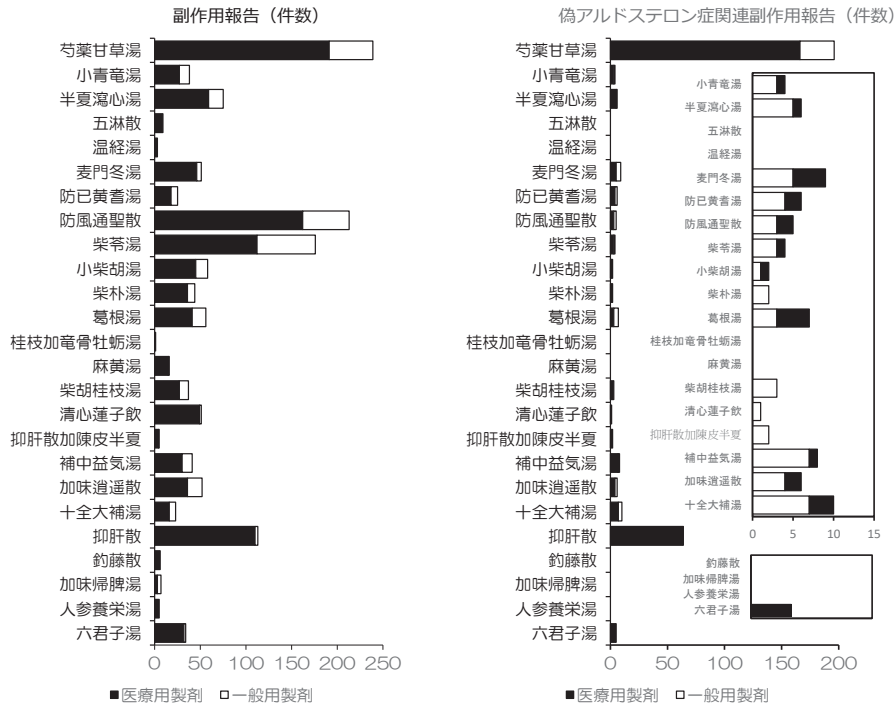


図8 甘草配合漢方エキス25種の副作用報告について

医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database, JADER)から拾い出した甘草配合漢方エキス25種の副作用報告件数を示した。左図はすべての副作用報告件数であり、右図は偽アルドステロン症関連副作用報告件数を示している。(文献18より改変)

今回の定量値とはあまり相関性は認められなかった。

検討した25処方の中では、芍薬甘草湯、抑肝散について補中益気湯や十全大補湯に偽アルドステロン症関連副作用の報告件数が多く、その内容を検証してみると、長期間投与や高齢者への投与という実態を窺い知ることができた。

最近、漢方エキス製剤の年間生産高と薬価、さらに推定投与期間を用いて使用者数を算出し、JADERの報告件数から副作用の発生率を概算した報告がなされた²⁴⁾。その報告によれば、漢方エキス製剤における偽アルドステロン症の発生には、リスク生薬として甘草が関わっていることが再確認された一方で、その発現に影響を及ぼす構成生薬についてのオッズ比分析により、五味子は偽アルドステロン症の発生を下げる可能性がある生薬として報告されており、われわれの研究成果

を支持するものであると考えている。

おわりに

現代医療において、漢方薬を活用することは、西洋医薬品を補完する上でも、セルフメディケーションの推進の上でも有益なことと考えられる。そのためには、漢方薬自体の薬理学的基盤の整備は言うまでもなく、安全性の担保は必要なことである。これまでの長い使用経験に基づく安全性に加え、科学的根拠に基づく安全性を確立することが今もなお求められている。

本研究では、甘草配合漢方エキス製剤について、その副作用の原因成分として考えられているGLについて、基本的には配合される甘草量に依存した含量となること、さらにエキスのpHによっては、pHが小さく、酸性側に傾いたむのであれば、甘草量により推定されるよりも少ない量と

なることを見出した。甘草に起因する副作用が生薬配合量よりも成分量とより強く相関することから、GL含量を推定することは副作用を防止する上でも、一つの情報となり得ると考えている。漢方エキス製剤のpHは、メーカーが作成しているインタビューフォーム (IF) にも記載されており、その値は本研究で実験的に調製し、測定した甘草配合漢方エキスのpHと良好な相関性を示したことから、IFをその情報源として活用できると考えている。

本稿でご紹介した研究成果は、厚生労働行政推進調査事業 (研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所 袴塚高志) の中で「漢方製剤の安全性確保に関する研究」として実施したものであり、関係各位に感謝申し上げます。

また、最後に、厚生労働科学研究「一般用医薬品における、化学合成品などのリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究 (研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広)」の中で作成した「安全に使うための漢方処方の確認票」をご紹介したい。この「安全確認票」は、漢方エキス製剤を安全に使うための補助ツールとして、今では日本漢方生薬製剤協会のホームページ内に「漢方セルフメディケーション」として公開されており (<https://www.kampo-self.jp/>)、風邪や頭痛、胃腸のトラブルや婦人科疾患などに汎用される漢方薬を使用する際の処方選択や安全性に関するセルフチェックができるものとして、有用であると評価を頂いている。是非ご活用いただきたい。

本稿に利益相反 (COI) はありません。

参考文献

- 1) 日本漢方生薬製剤協会：漢方薬処方実態調査 (定量)，2011年10月18日，<https://www.nikkankyo.org/serv/pdf/jittaichousa2011.pdf>
- 2) 厚生労働省：医薬品産業強化総合戦略 ～グローバル展開を見据えた創薬～，2015年9月4日，<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10807000-Iseikyoku-Keizaika/0000096426.pdf>
- 3) 一般用医薬品承認審査合理化等検討会：セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について～求められ、信頼され、安心して使用できる一般用医薬品であるために～，2002年11月8日，<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/11/s1108-4.html>
- 4) 高木敬次郎：カンゾウ (甘草) の薬理作用，現代東洋医学，1981，2：34 - 37
- 5) 日合 奨，長澤哲郎：甘草の作用の薬理・生化学，現代東洋医学，1993，14：90 - 100
- 6) Takahashi K, Shibata S, Yano S, et al. : Chemical modification of glycyrrhetic acid in relation to the biological activities, Chem. Pharm. BULL., 1980, 28 : 3449 - 3452
- 7) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL : Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity, JAMA, 1968, 205 : 492 - 496
- 8) Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, et al. : Carbenoxolone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease, Drugs, 1976, 11 : 245 - 307
- 9) Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al. : Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in vivo, J. Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80 : 441 - 447
- 10) Kato H, Kanaoka M, Yano M, Kobayashi J : 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80 : 1929 - 1933
- 11) Ohtake N, Kido A, Kubota N, et al. : A possible involvement of 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL-induced pseudoaldosteronism, Life Sci, 2007, 80 : 1545 - 1552
- 12) Makino T, Okajima K, Uebayashi N, et al. : 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a substrate of organic anion transporters expressed in tubular epithelial cells and plays important roles in licorice-induced pseudoaldosteronism by inhibiting 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2, J. Phar. Exp. Therap., 2012, 342 : 297 -

304

- 13) Ishiuchi K, Morinaga O, Ohkita T, et al. : 18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism, *Sci Rep*, 2019, 9 : 1587
- 14) 本間真人, 石原三也, 千 文ら : 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響, *薬学雑誌*, 2006, 126 : 973 - 978
- 15) 塚本晶子, 本間真人, 神林康行ら : 艶薬甘草湯誘因起票カリウム血症発現に及ぼす種々の併用薬の影響, *医療薬学*, 2007, 33 : 687 - 692
- 16) 本間真人 : 甘草含有漢方薬における偽アルドステロン症のリスク因子, 第31回和漢医薬学会学術大会要旨集, 2014 : p61
- 17) 富森 毅, 吉本摩智子 : 甘草煎液中のグリチルリチン量におよぼす各種配合生薬の影響, *生薬学雑誌*, 1980, 34 : 138 - 144
- 18) Nose M, Tada M, Kojima R, et al. : Comparison of glycyrrhizin content in 25 major kinds of Kampo extracts containing *Glycyrrhizae Radix* used clinically in Japan, *J Nat Med*, 2017, 71 : 711 - 722
- 19) Nose M, Tada M, Kato A, et al. : Effect of *Schisandrae Fructus* on glycyrrhizin content in Kampo extracts containing *Glycyrrhizae Radix* used clinically in Japan, *J Nat Med*, 2019, 73 : 834 - 840
- 20) 横浜薬科大学漢方と漢薬調査センター : 漢方薬常用処方実態調査, 2013
- 21) Okamura N, Miki H, Orii H, et al. : Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of puerarin, daidzin, paeoniflorin, liquiritin, cinnamic acid, cinnamaldehyde and glycyrrhizin in Kampo medicines, *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 19 : 603 - 612
- 22) Zeng CX, Qin H : Determination of the polyacid dissociation constants of glycyrrhizic acid, *Indian J Chem*, 2008, 47A : 71 - 74
- 23) 有地 滋, 谿 忠人, 久保道德 : 近大医誌, 1979, 4 : 59 - 65
- 24) Arai I, Harada Y, Koda H, et al. : Estimated incidence per population of adverse drug reactions to Kampo medicines from the Japanese adverse drug event report database (JADER), *Trad Kampo Med*, 2019, <https://doi.org/10.1002/tkm2.1234>