

令和2年度厚生労働行政推進調査事業補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と安全使用に関する研究

## 分担研究報告書

分担研究課題 漢方製剤の安全性確保に関する研究

分担研究社 名城大学薬学部 教授 能勢充彦

研究要旨 カンゾウは、医療用および一般用漢方エキス製剤の7割以上に配合され、わが国の漢方エキス製剤において欠くことのできない重要生薬である一方で、偽アルドステロン症を引き起こすことが知られている。カンゾウエキスや主成分であり、かつ副作用の原因化合物であるグリチルリチン酸（GL）を経口投与した際の血中グリチルレチン酸（GA）濃度推移については先行研究があるものの、多くのカンゾウ配合漢方処方投与時の血中GA濃度推移についての報告はほとんど見当たらない。そこで、本研究では、これまでに作製したカンゾウ配合漢方エキスの中からいくつかをマウスに経口投与し、その後の血中GA濃度を測定して、処方による血中GA濃度推移の違いを検証した。その結果、各処方の血中GA濃度の薬物動態パラメーターのうち、0時間から48時間までの血中濃度曲線下面積（ $AUC_{0-48}$  ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ）は、配合カンゾウ量やGL含量とよい相関を示した。一方、その最高血中濃度（ $C_{\text{max}}$ ）やその到達時間（ $t_{\text{max}}$ ）は、配合カンゾウ量やGL含量とは相関せず、構成生薬の違いによる影響を受けていることが示唆された。漢方エキス製剤の安全性確保のためには、配合されたカンゾウによる薬理作用や副作用発現の詳細を明らかにするためには、処方単位での血中GA濃度推移を明らかにする必要があり、さらに処方毎の違いに寄与する要因を明らかにしなければならない。

### A. 研究目的

これまでに、漢方エキス製剤の安全性確保に資する研究として、医療用および一般用漢方エキス製剤の7割以上に配合され、かつ漢方エキス製剤の副作用発現の原因生薬として最も報告件数の多いカンゾウに着目し、いくつかの検討を行ってきた。まず、カンゾウ配合漢方処方のうち、代表的な25種のエキスについて、用いる生薬のロットを固定し、構成生薬の組み合わせがそれぞ

れの処方エキスのGL含量に及ぼす影響を検討した<sup>1)</sup>。その結果、エキス一日量中のGL含量は配合されるカンゾウ量に概ねよい相関を示すことを明らかとしたが、小青竜湯などその相関から外れる処方があることも見出した。また、種々のpHを示す緩衝液を用いた検討から、カンゾウからのGL抽出率は煎じ液のpHが強く影響することを明らかにし、小青竜湯の場合ではゴミシの配合が煎じ液のpHを低下させ、GLの抽

出効率を著しく低下させたのではないかと結論づけた<sup>1)</sup>。

ゴミシは、マツブサ科のチョウセンゴミシの果実を用いる生薬であり、クエン酸などの有機酸を含むことが知られており、これらにより煎じ液の pH が低下すると考えた。そこで、他の果実生薬の影響を検討したところ、サンシュユによっても pH は低下したものの、GL 含量に対してはほとんど影響を与えず、現時点ではゴミシだけがカンゾウからの GL 抽出効率に影響を与える生薬として同定されている。そこで、ゴミシとカンゾウがともに配合される漢方処方をすべて調製し、その GL 含量を測定し、抽出効率を算出したところ、配合カンゾウ量よりもエキスの pH に依存することが明らかとなった<sup>2)</sup>。

これまでに検討したすべてのカンゾウ配合漢方エキス 35 種について、配合カンゾウ量やエキスの pH と GL 含量やその抽出効率を比較検討したところ、エキスの pH と GL 抽出効率は非常に良い相関を示した。漢方エキスメーカーにおいては、医療用エキス製剤のインタビューフォームにエキス製剤を精製水に溶解した際の pH が掲載されており、それらの値は本研究での実測値とよい相関を示し、臨床において使用するカンゾウ配合漢方エキス製剤の GL 含量の予測に有益であることを示唆している<sup>2)</sup>。

また、臨床では、健常人ボランティアを用いたパイロットスタディにおいて、小柴胡湯と小青竜湯の服用時における血中 GA 濃度推移が大きく異なることが報告されており、構成生薬の違いが消化管内における腸内細菌叢による GL 加水分解効率や GA の吸収に影響を与えることが示唆された<sup>3)</sup>。

そこで、本研究においても、マウスを用いて小柴胡湯と小青竜湯の単回経口投与時における血中 GA 濃度推移を検証し、両処方の結果にヒトと類似した血中 GA 濃度推移の相違を見出した。これまでに知られているように、小柴胡湯は GL と同様糖部にグルクロン酸をもつ配糖体であるバイカリンを多量に含有するため、腸内細菌叢による加水分解反応において阻害される可能性を確認した<sup>4)</sup>。

さらに、GL の偽アルドステロン症発現の危険因子の一つとして考えられる加齢についても、80 週以上飼育した雌性 BALB/c マウスを用いて、GL 単回経口投与時の血中 GA 濃度を若齢マウスデータと比較検討したところ、予想に反して血中 GA 濃度は低い値を示し、その要因として腸内細菌叢による GL 加水分解活性の低下に起因することが示唆された<sup>5)</sup>。若齢および加齢マウスの腸内細菌叢についてのアンプリコンシーケンス解析により、加齢による腸内細菌叢の構造変化が推定されたが、GL 加水分解活性との関連など、その詳細はまだ不明である。

本年度は、これまでの解析結果を先に進め、より臨床に資するものと発展させる目的で、カンゾウ配合漢方エキスをマウスに単回経口投与した際の血中 GA 濃度推移の実例を増やし、その薬物動態パラメーターとカンゾウ配合量や GL としての投与量との比較を行った。また、昨年度の若齢および加齢マウスの盲腸内容物のアンプリコンシーケンスデータを用いた予測ゲノム解析を行い、腸内細菌叢の糖質加水分解酵素活性の予測とこれまでのデータとの整合性について検証を行った。さらに、マオウエキスお

よびマオウ配合漢方エキス投与時の血中エフェドリン・プソイドエフェドリン濃度推移についても、蛍光ラベル化法による分析を試みたが、生体内の夾雑物との分離がうまくいかず、現時点では未完成となっている。

以下、カンゾウに関する検討結果について報告する。

## B. 研究方法

### 1. 実験動物

実験動物として、雌性 BALB/c マウス (6 週令、日本 SLC) を用いた。マウスは、名城大学薬学部実験動物センターにて飼養し、適宜実験に供した。すなわち、温度・湿度ともに制御されている SPF 環境下で、個別喚起飼育ケージ内で飼育し、餌 (MM-3、フナバシファーム製) と水 (RO 水) は自由摂取とした。実験動物センターに到着後、少なくとも 7 日間の馴化を行い、各実験に供した。尚、動物の飼育管理ならびにすべての動物実験については、名城大学実験動物委員会の審議・承認を経て、同委員会の定める規定を順守して実施した (承認番号: 2020PE1)。

### 2. 試薬

GL および GA は、名古屋市立大学薬学部名誉教授萩原幸夫博士から供与されたものを用いた。血中濃度の分析に用いた溶媒は、すべて HPLC グレードのものを用い、それ以外の試薬は特級のものを使用した。また、アンプリコンシーケンスデータの解析による腸内細菌叢機能予測データ解析については、テクノスルガ・ラボラトリーに依頼した。

### 3. 実験スケジュール

雌性 BALB/c マウスは、18 時間絶食し、

実験に供した。GL 標準品やカンゾウ配合漢方エキスは、それぞれ精製水に溶解あるいは懸濁して経口投与した。漢方エキスの投与量については、それぞれ収量が異なることから、ヒト常用量を算出し、その 10 倍量とした。それぞれの投与後、結果に示す時間に 1.5% イソフルラン麻酔下にて下大静脈から採血し、室温下 30 分~60 分放置した後、3,000 rpm、15 分間の遠心処理をして血清とした。血清は、GA の HPLC 分析まで、 $-35^{\circ}\text{C}$ にて保存した。

### 4. 血中グリチルレチン酸濃度の測定

血清 200  $\mu\text{L}$  に、内部標準である 2-methylanthraquinone (MAQ) を 10 ng 添加し、HPLC 用アセトニトリル (1,800  $\mu\text{L}$ ) を加えて氷上に放置し、除タンパクを行った。その後  $4^{\circ}\text{C}$ 、10,000 rpm、10 分間の遠心処理を行い、得られた上清 (1,800  $\mu\text{L}$ ) を回収した。この上清を減圧乾固し、得られた残渣に HPLC 用メタノール (100  $\mu\text{L}$ ) を加えて溶解し、その 30  $\mu\text{L}$  を HPLC 分析に供した。

HPLC 条件は、以下のとおりである。

カラム: COSMOSIL 5C18-AR-II (5  $\mu\text{m}$ 、4.6 mm I.D.  $\times$  150 mm)  
移動相:  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_3\text{OH}-2\% \text{ acetic acid} = 48:10:42$   
流速: 1.0 mL/min  
検出波長: 254 nm  
カラム温度:  $40^{\circ}\text{C}$

## C. 結果および考察

1. カンゾウ配合漢方エキスの経口投与における血中 GA 濃度推移について

これまでに、平成 28 年度報告において GL やカンゾウ単味エキス、さらに先行研究で報告されている小柴胡湯や小青竜湯をマウスに投与した際の血中 GA 濃度推移を報告してきた。また、平成 30 年度報告では、GL 標準品の投与量を変えて、GL 投与における線形性・非線形性の検討を行った。その結果、GL (100 mg/kg) 投与時には投与後 8 時間と 12 時間に血中 GA 濃度のピークが認められ、 $t_{max}$  は 8 h、また  $C_{max}$  は 1.6  $\mu\text{g/mL}$  であった。この二峰性の経時変化については、一つ目は GL が腸内細菌叢により GA に加水分解され、吸収された際のもので、二つ目は吸収された GA が肝臓でグルクロン酸抱合されたグリチルレチン酸モノグルクロナイド (GAMG、3-O-モノグルクロン酸化グリチルレチン酸:3MGA) が胆汁排泄され、消化管にて再び腸内細菌叢による加水分解を受けて生じた GA が吸収された際のピークであると推定している (Fig. 1 再掲)。また、小柴胡湯や小青竜湯をヒト常用量の 10 倍量で経口投与した際の血中 GA 濃度推移も再掲する (Fig. 2)。

今回新たに、芍薬甘草湯、半夏瀉心湯、苓甘姜味辛夏仁湯、苓桂味甘湯、杏蘇散、六君子湯、補中益気湯、十全大補湯の 8 処方を持ちいて、それぞれ絶食マウスにヒト常用量の 10 倍量を経口投与し、48 時間までの血中 GA 濃度を測定した。

それぞれの結果を Fig. 3 ~ Fig. 6 までに示す。

まず、カンゾウの配合量が多く、GL 含量の高い芍薬甘草湯では、投与後 6 時間と 12 時間に二つのピークが確認され、血中 GA 濃度推移としては GL 投与の場合と類似していた。芍薬甘草湯では、構成生薬がシャク

ヤクとカンゾウの二味であり、そのため構成生薬による影響が少ないと考えられた。

一方、配合カンゾウ量や GL としての投与量が同程度の小柴胡湯や苓甘姜味辛夏仁湯では、 $C_{max}$  で約 4 倍、AUC で約 2 倍苓甘姜味辛夏仁湯の方が大きな値を示した。

その他の処方についても、血中 GA 濃度推移のパターンを比較すると、いくつかのパターンをとることが推定された。すなわち、血中 GA 濃度の明らかなピークは認めないものの、比較的長い時間に渡って血中に GA が存在するものとして、半夏瀉心湯や小柴胡湯、補中益気湯が挙げられ、また投与後 8 時間あたりに一つのピークとして現れ、24 時間以降はほとんど血中に存在しないものとして、苓桂味甘湯や六君子湯、十全大補湯や杏蘇散などが挙げられる。その中でも、十全大補湯や杏蘇散投与群では、投与後 4 時間という早期に GA の一つ目のピークが出現した。

さらに、薬物動態学的パラメーターと配合カンゾウ量と  $AUC_{0-48}$  を比較すると、概ねよい相関を示した (Fig. 7(A))。また、GL としての投与量と  $AUC_{0-48}$  を比較すると、その相関性は低下した (Fig. 7(B))。その一方で、 $C_{max}$  とそれぞれ配合量や GL 投与量との間には明確な相関性は認められなかった (Fig. 8(A)(B))。以上の結果は、カンゾウ配合処方の投与時に、GL の主代謝物として血中に存在する GA に着目すると、その  $AUC_{0-48}$  を配合カンゾウ量で推定することはできるが、 $C_{max}$  を推定することは難しいということを意味する。

先行研究においては、わが国の副作用データベース (JADER : Japanese adverse drug event report database) を活用した研

究がいくつかあり、漢方エキス製剤による偽アルドステロン症の原因生薬はやはりカンゾウであることが確認されている<sup>6-10)</sup>。また、文献調査により、偽アルドステロン症の発症頻度はカンゾウの一日投与量、すなわち配合カンゾウ量の用量依存的な傾向が示唆されたとするものがあり<sup>11)</sup>、本研究結果と考え合わせると、カンゾウに由来する副作用については、このAUCの値と副作用報告件数との間の関連性について興味もたれる。一方、GLとしての投与量とAUCを比較した場合には相関係数の低下が観察されたが、その理由は不明である。

また、Cmaxとは配合カンゾウ量やGLとしての投与量ともに関連性を見出すことができず、他の構成生薬による影響が想像された。いわゆる化学薬品に比べ、漢方エキス製剤のような天然物医薬品は混合物であり、有効成分と考えられる化合物の体内動態も単一化合物である化学薬品とは異なることは想定されているが、その要因についても実証していかなければならない。現段階では、その要因として共存する化合物による①腸内細菌叢のGL加水分解活性への影響、②消化管運動への影響、さらに③GAの消化管吸収に及ぼす影響などが想像され、それぞれの関与について実験科学的に検証する必要があると考えている。

さらに、先行研究と本検討結果から、副作用に関連する薬物動態学的パラメーターはAUCであり、薬理作用に関わるのはCmaxではないかとも考えられ、カンゾウに由来する薬理作用とCmaxとの関連性にも興味もたれる。

## 2. 若齢および加齢マウスの盲腸内腸内細菌

叢のアンプリコンシーケンス解析を用いた予測ゲノム解析について

昨年度の検討により、加齢マウスへのGL単回経口投与における血中GA濃度が予想に反して低値を示すことが明らかとなった。また、盲腸内容物から調製した腸内細菌叢酵素液によるGL加水分解活性が加齢により低下するという結果も得られ、血中GA濃度が低値を示した要因として理解されている。腸内細菌叢は、加齢による影響を受けることが考えられており、GLを加水分解する酵素を産生する細菌の組成が減少していることや酵素活性自体の低下も考えられているが、本年度アンプリコンシーケンスデータを活用した機能予測解析が可能であるということがわかったので、追加解析を行った。

その結果、若齢マウスと加齢マウスから採取した盲腸内の腸内細菌叢のβグルコシダーゼ活性とβグルクロニダーゼ活性をゲノムデータから比較したところ、両酵素活性ともに加齢による影響はないことが示唆された (Fig. 9)。昨年度の解析によれば、菌叢自体の数や均一性には変化はなく、種類に変化があるということが明らかとなっていたが、今回の解析では酵素機能としての違いを確認できなかった。昨年度検討した酵素活性の実験結果とは異なる結果であり、その整合性について結論づけることはできない。ただし、今回の機能予測は一般的なβグルコシダーゼ ([EC3.2.1.21]) とβグルクロニダーゼ ([EC 3.2.1.31]) に関するものであり、GLを加水分解可能なβグルクロニダーゼがそれに含まれるかどうかについては不明である。GLを加水分解可能な酵素については、ヒトでは *Eubacterium* sp.

から初めて見出され、*Peptostreptococcus* sp.や *Ruminococcus* sp.もまた弱いながらも加水分解可能な腸内細菌として見出された<sup>12)</sup>。一方で、大腸菌から精製されたβグルクロニダーゼは、phenolphthalein mono-β-D-glucuronide (PPG) や *p*-nitrophenol mono-β-D-glucuronide (*p*NPG)を加水分解できるが、GLを加水分解することはできない。また、牛の肝臓由来のβグルクロニダーゼもまたわずかにしかGLを加水分解できないなど、GL加水分解酵素は一般的なβグルクロニダーゼ ([EC 3.2.1.31]) と基質特性が異なる<sup>12)</sup>。今回得られたゲノム機能予測解析との結果を検証するためには、もう一度加齢マウスを作製し、一般的な基質に対する加水分解活性とGLに対する加水分解活性を比較検討する必要があると考えている。

#### D. 結論

カンゾウは医療用および一般用漢方エキス製剤の7割以上に使用されることから、患者にとって処方薬あるいはセルフメディケーションの中で服用する可能性は高い。そのため、その副作用の発症機構を科学的に明らかにし、発症を未然に防ぐ努力が必要である。副作用の原因成分としてはGLが考えられており、その代謝物が真の原因化合物であるとして諸説あるものの<sup>13,14)</sup>、中心となっている代謝物は依然としてGAである。われわれは、これまでに副作用を予測する手段として配合カンゾウ量からGL含量への転換を提案し、エキス製剤のインタビューフォームに記載されるエキスのpHもまた一つの目安となることを示している。今回、これまでにGL含量やその抽出効率

などを検証してきたエキスを用いて、いくつかのカンゾウ配合漢方エキス投与時のマウス血中GA濃度推移を観察した。その結果、カンゾウ配合量が血中曲線下面積 (AUC<sub>0-48</sub>) とよい相関を示した。また、最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) については、配合カンゾウ量とは相関性を示さず、他の構成生薬由来の成分との相互作用が関わることを示唆された。現時点では、漢方メーカーの提供するインタビューフォームにおいても各カンゾウ配合漢方エキス投与時の血中GA濃度やその分布・排泄などのデータは記載されておらず、あってもわずかに標準品やカンゾウエキスでの血中GA濃度推移しかない。漢方エキス製剤の安全使用に資する基礎研究としては、やはり代表的なカンゾウ配合漢方エキス投与時の血中GA濃度推移をはじめとする体内動態を明らかにしていく必要がある。また、本研究では代表的なカンゾウ配合漢方エキスの単回投与における血中GA濃度を明らかにしたに過ぎず、反復投与におけるGLやGAの体内動態を明らかにする必要があると考えている。今後、本研究で得られた成果をさらに発展させていきたい。

#### 参考文献

- 1) M. Nose, M. Tada, R. Kojima, K. Nagata, S. Hisaka, S. Masada, M. Homma, T. Hakamatsuka, Comparison of glycyrrhizin content in 25 major kinds of Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix used clinically in Japan. *J.Nat.Med.*, 71, 711 – 722 (2017).
- 2) M. Nose, M. Tada, A. Kato, S. Hisaka, S. Masada, M. Homma, T. Hakamatsuka,

- Effect of Schizandrae Fructus on glycyrrhizin content in Kampo extracts containing Glycyrrhizae Radix used clinically in Japan. *J.Nat.Med.*, 73, 834 – 840 (2019).
- 3) 宮村充彦、小野正英、京谷庄二郎、西岡豊、甘草配合漢方エキス中のグリチルリチンの物性とエキス投与後のグリチルレチン酸の血中濃度推移、*薬学雑誌*、116、209 – 216 (1996).
- 4) 平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業部) 一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と安全使用に関する研究報告書 (2019).
- 5) 令和元年度厚生労働行政推進調査事業補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業部) 一般用漢方製剤の使用上の注意の整備と安全使用に関する研究報告書 (2020).
- 6) Y. Kato, R. Umetsu, N. Hosoya, N. Ueda, J. Abe, Y. Nakayama, Y. Motooka, Y. Kinoshita, M. Oyama, M. Nakamura, Analysis of licorice-induced pseudoaldosteronism in the Japanese Adverse Drug Event Report Database, *Trad. Kamp Med.*, 3, 63 – 70 (2016).
- 7) I. Arai, Y. Hasegawa, Y. Motoo, Estimated incidence of adverse reactions to Kampo medicines in randomized controlled clinical trials, *Trad. Kamp Med.*, 5, 106 – 112 (2018).
- 8) I. Arai, Y. Harada, H. Koda, K. Tsutani, Y. Motoo, Estimated incidence per population of adverse drug reactions to Kampo medicines from the Japanese Adverse Drug Event Report Database (JADER), *Trad. Kamp Med.*, 7, 3 – 16 (2020).
- 9) Y. Shimada, M. Fujimoto, T. Nogami, H. Watari, Adverse Events Associated with Ethical Kampo Formulations: Analysis of the Domestic Adverse-Event Data Reports of the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan, *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Apr 15;2019:1643804. doi: 10.1155/2019/1643804.
- 10) Y. Shimada, Adverse Effects of Kampo Medicines, *Intern Med.* 2021 Feb 8. doi: 10.2169/internalmedicine.6292-20.
- 11) 萬谷直樹、岡洋志、佐橋佳郎、鈴木理央、綾部原子、鈴木まゆみ、神山博史、長田潤、木村容子、伊藤隆、甘草の使用量と偽アルドステロン症の頻度に関する文献調査、*日本東洋医学会誌*、66、197 – 202 (2015).
- 12) T. Akao, T. Akao, K. Kobashi, Glycyrrhizin  $\beta$ -D-glucuronidase of *Eubacterium* sp. From human intestinal flora, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 705 – 710 (1987).
- 13) K. Ishiuchi, O. Morinaga, T. Ohkita, C. Tian, A. Hirasawa, M. Mitamura, Y. Maki, T. Kondo, T. Yasujima, H. Yuasa, K. Minamizawa, T. Namiki, T. Makino, 18 $\beta$ -glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism, *Sci Rep.* 2019 Feb 7;9(1):1587. doi: 10.1038/s41598-018-38182-2.
- 14) K. Takahashi, T. Yoshino, Y. Maki, K. Ishiuchi, T. Namiki, K. Ogawa-Ochiai, K.

Minamizawa, T. Makino, T. Nakamura, M. Mimura, K. Watanabe, Identification of glycyrrhizin metabolites in humans and of a potential biomarker of liquorice-induced pseudoaldosteronism: a multi-centre cross-sectional study, *Arch Toxicol.*, 93, 3111 – 3119 (2019).

E. 研究成果

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

準備中

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



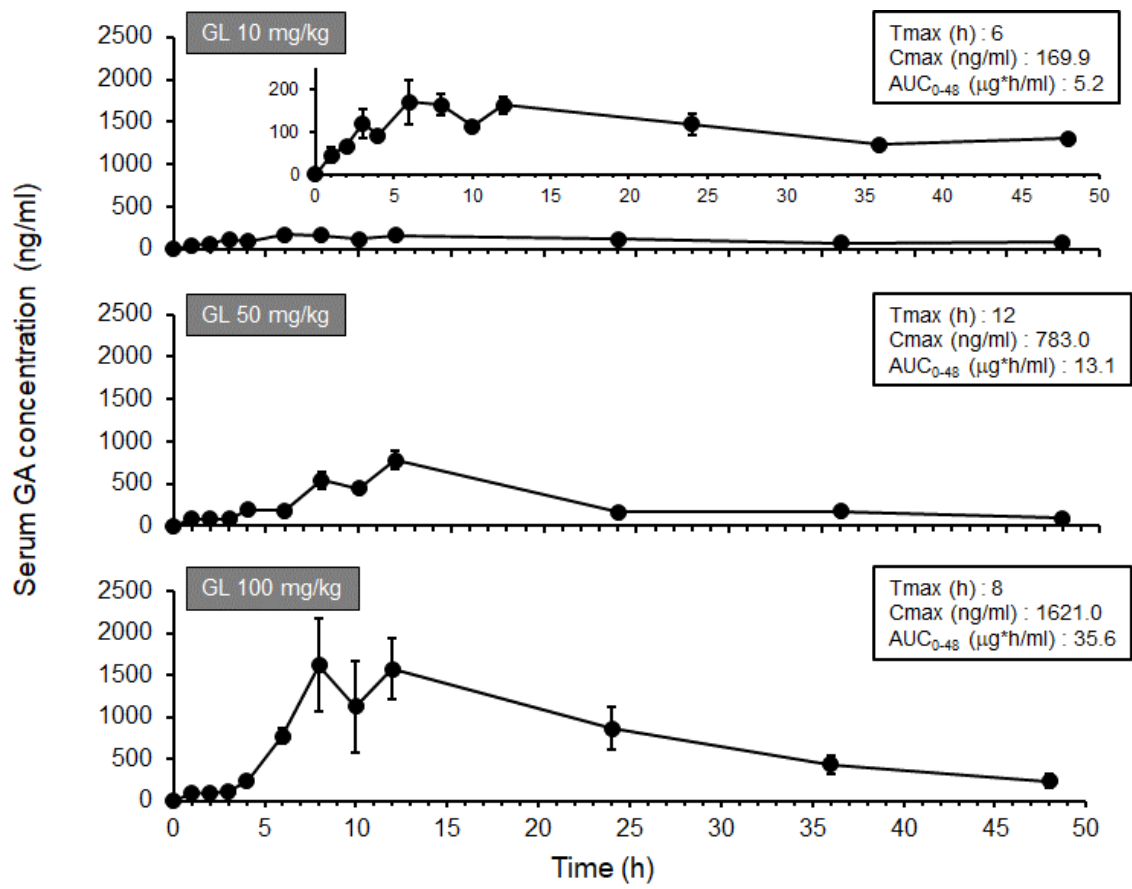


Fig. 1 グリチルリチン酸 (GL) 標準品の投与における血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移

Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

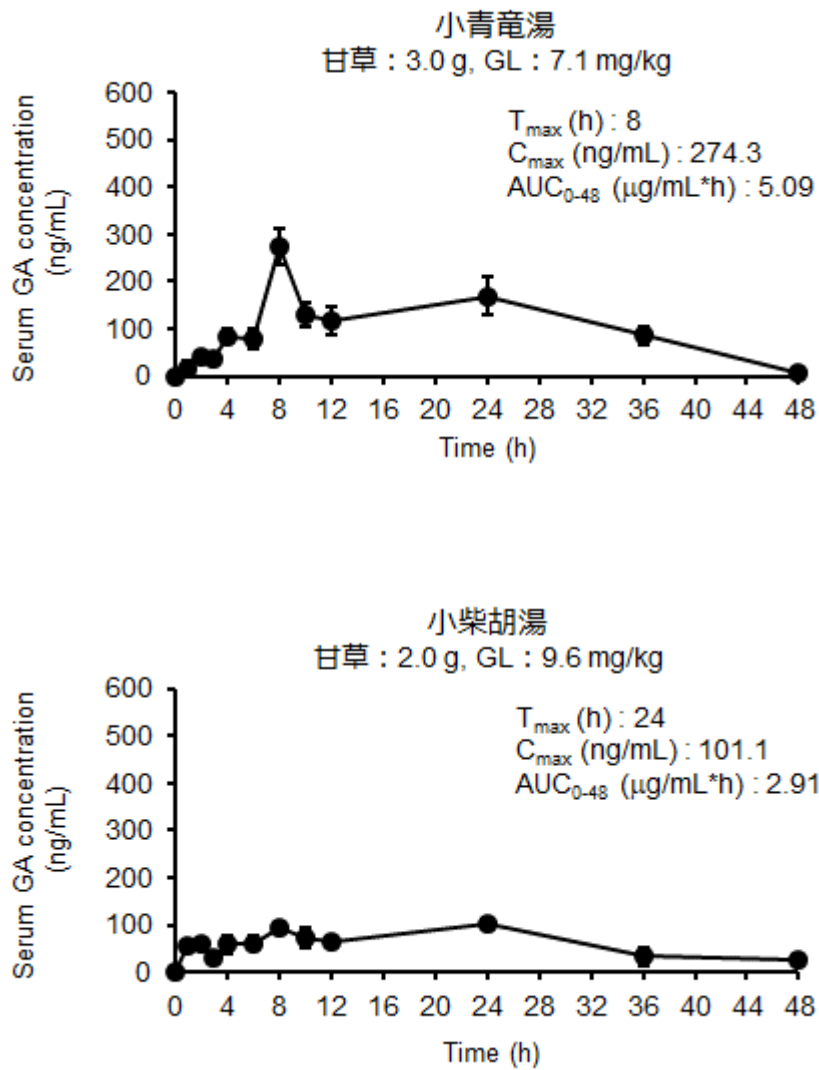


Fig. 2 小青竜湯あるいは小柴胡湯投与時の血中グリチルレチン酸（GA）濃度推移  
 Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

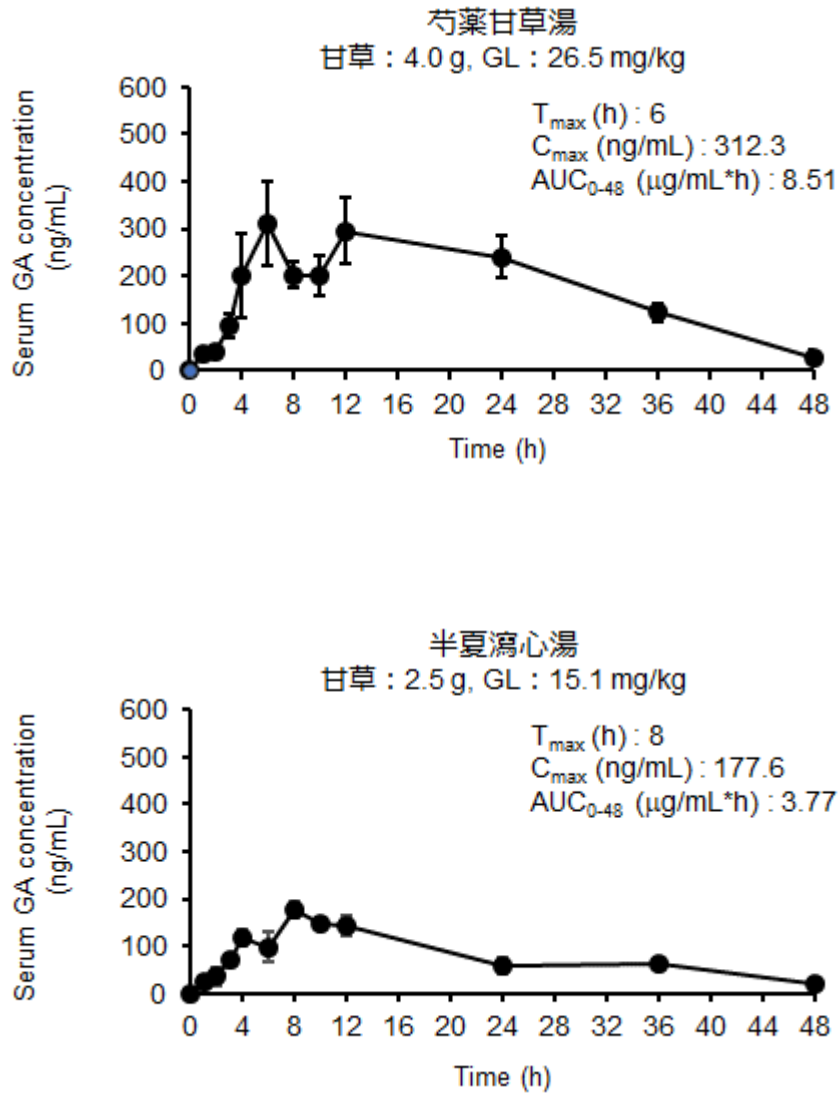


Fig. 3 芍薬甘草湯あるいは半夏瀉心湯投与時の血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移  
Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

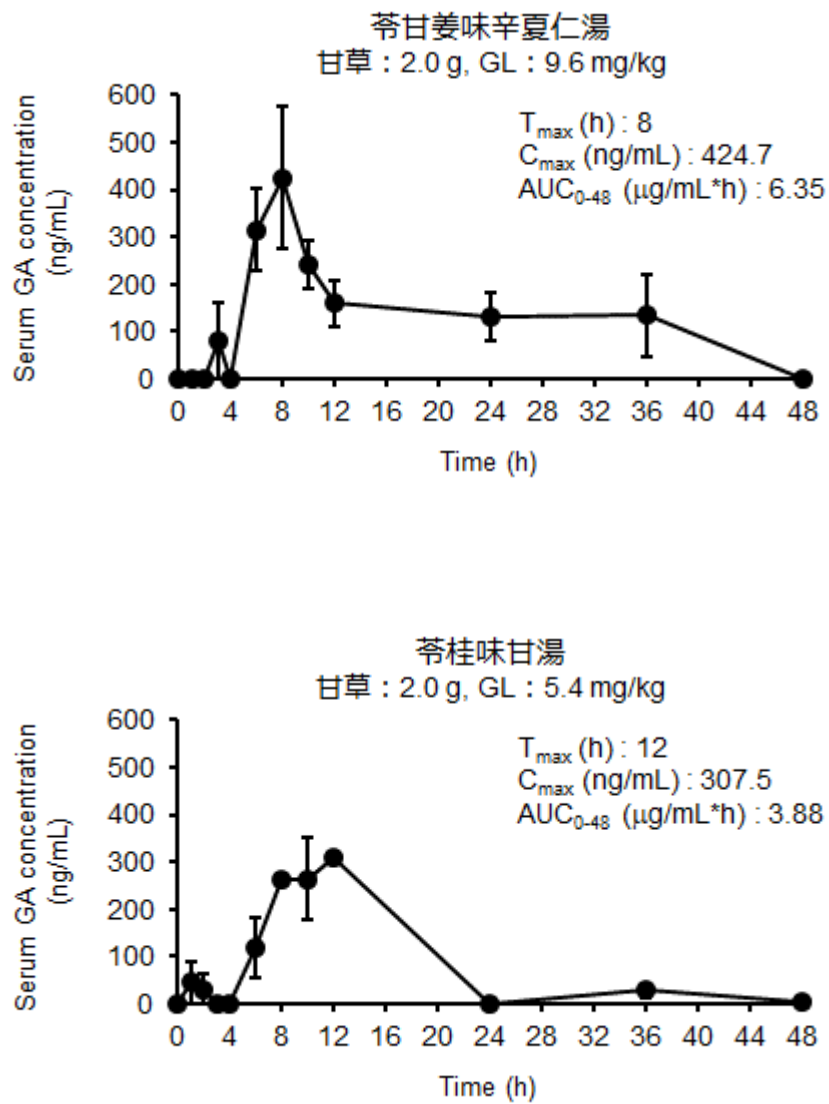


Fig. 4 苓甘姜味辛夏仁湯あるいは苓桂味甘湯投与時の血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移

Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

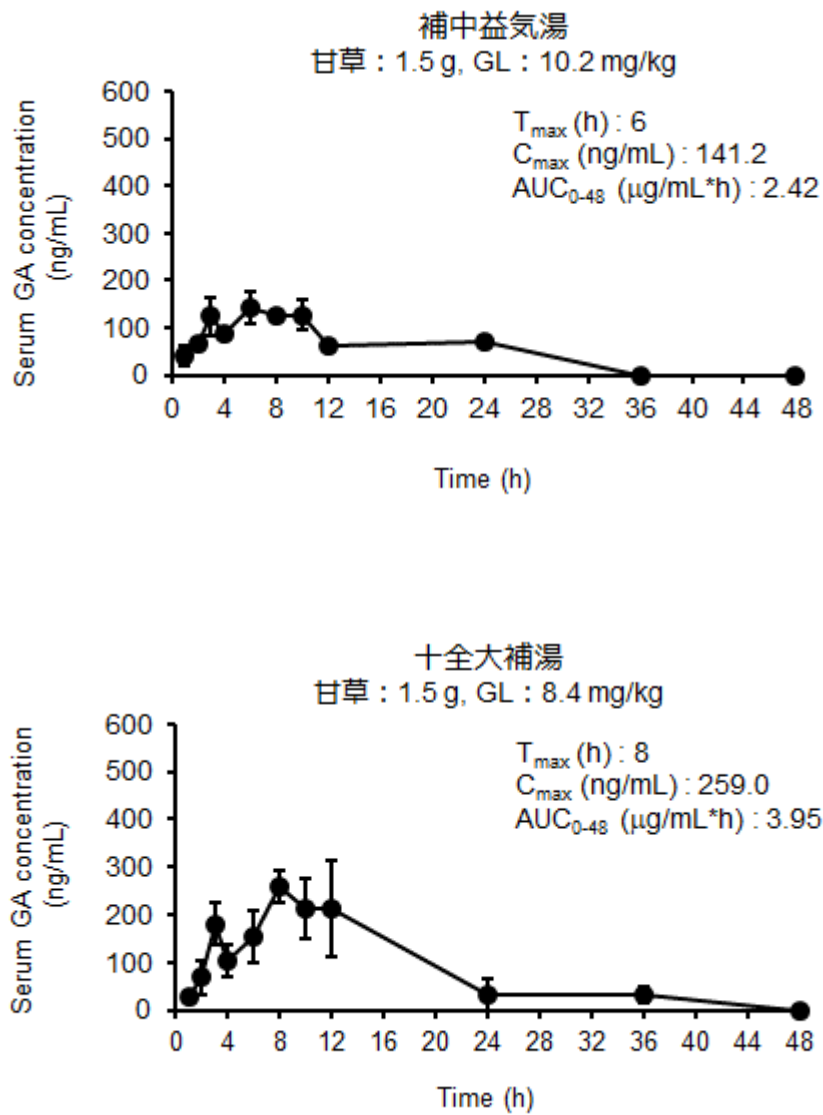


Fig. 5 補中益気湯あるいは十全大補湯投与時の血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移  
 Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

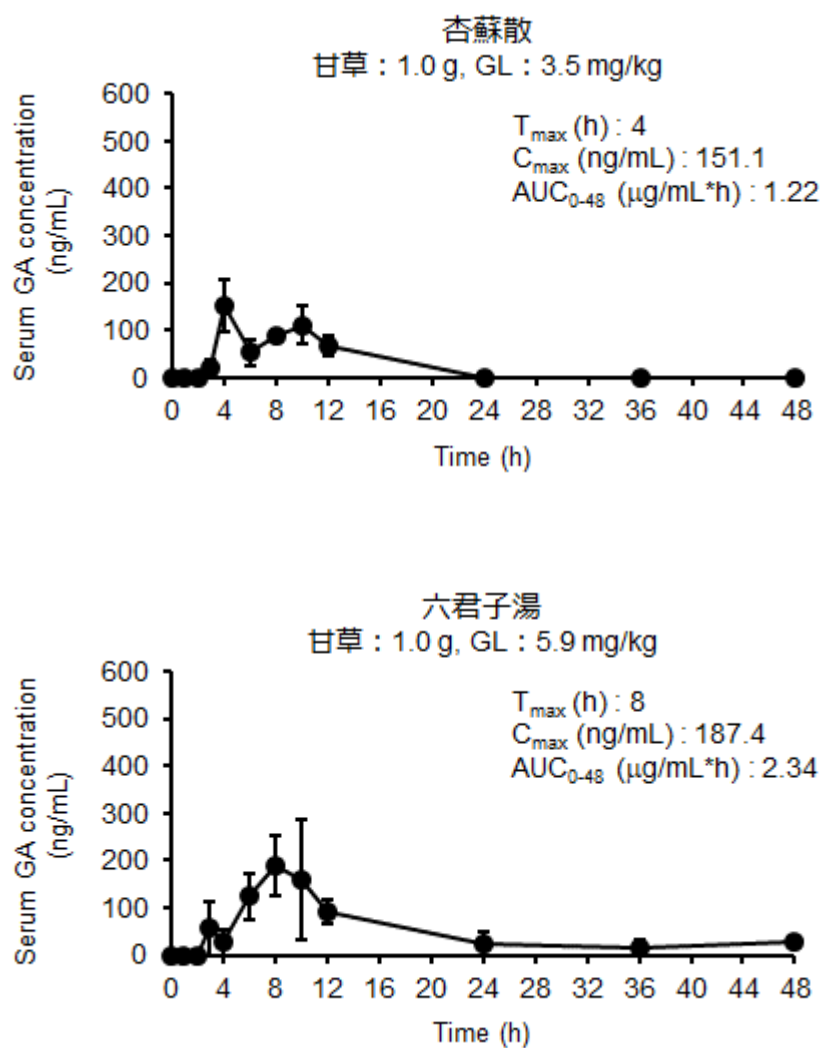


Fig. 6 杏蘇散あるいは六君子湯投与時の血中グリチルレチン酸（GA）濃度推移  
 Each point represents the mean  $\pm$  S.E.M. of 3 mice.

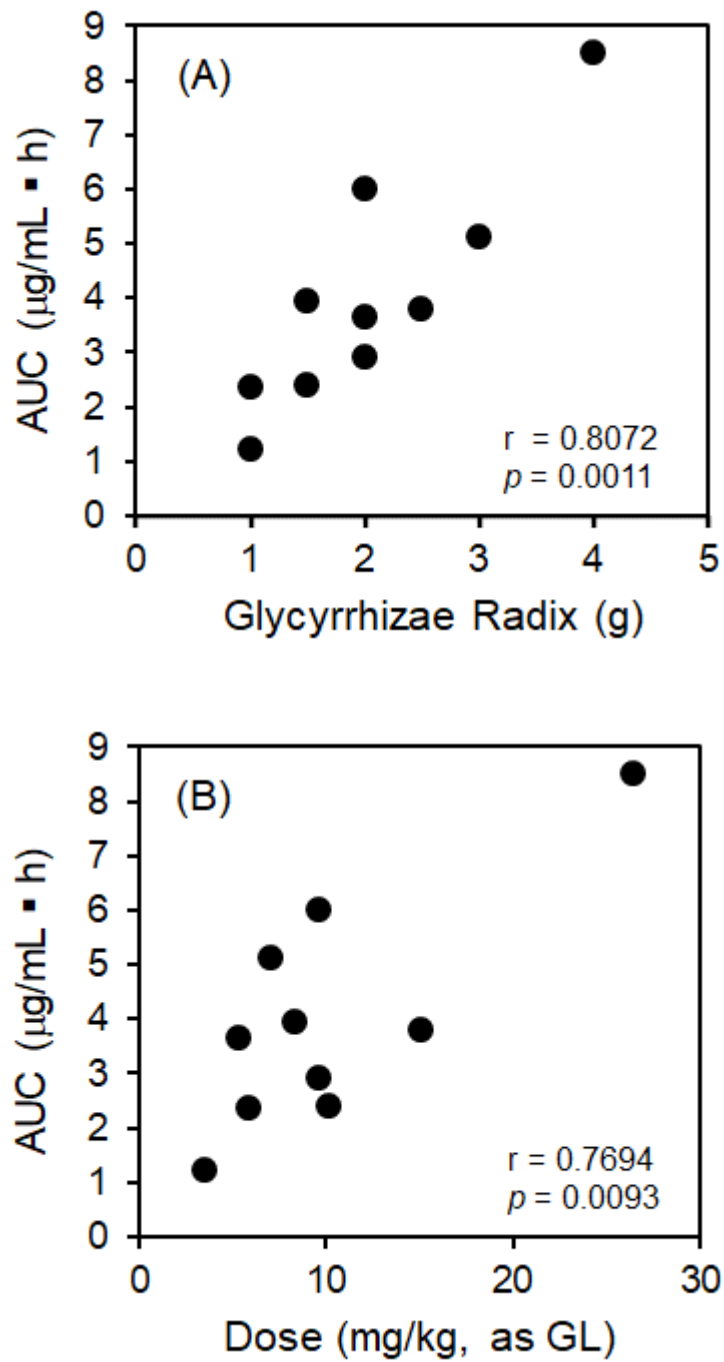


Fig. 7 カンゾウ配合漢方エキス 10 種のカンゾウ配合量あるいは投与量と血中曲線下面積 (0-48 時間) との相関性

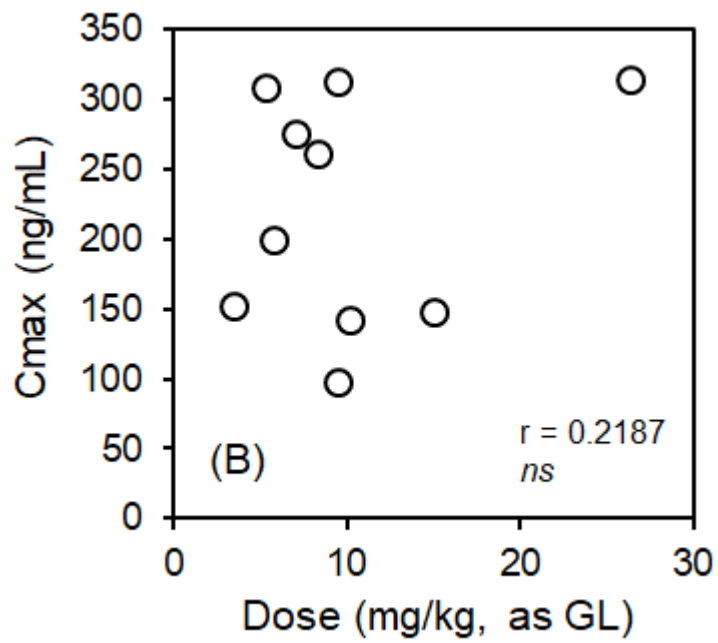
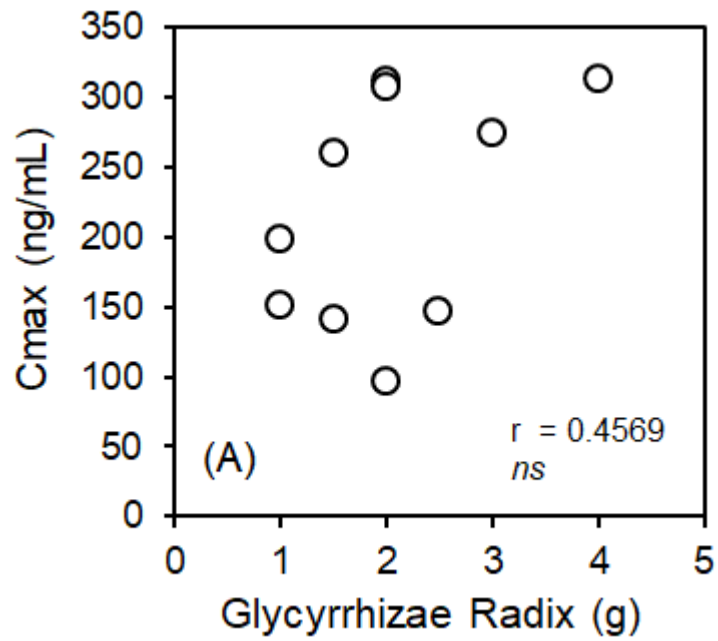


Fig. 8 カンゾウ配合漢方エキス 10 種のカンゾウ配合量あるいは投与量と最高血中濃度との相関性



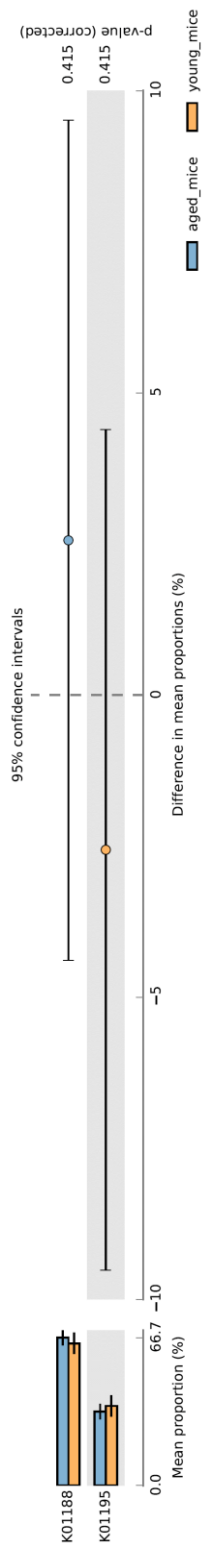


Fig. 9 予測メタゲノム解析による糖質加水分解酵素活性の比較  
 K01188 : β-glucosidase、K01195 : β-glucuronidase