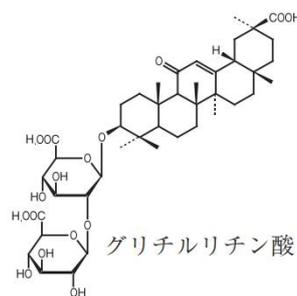


グリチルリチン酸の適量とは

甘草の根に含まれる有効成分グリチルリチン酸ですが、一般用医薬品では内服薬、外用薬問わず「抗炎症成分」として度々登場しますが様々な名称があります。今回はこの周辺のお話。

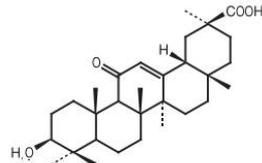
1) グリチルリチン酸(単にグリチルリチンともいう)とは

グリチルリチン酸(右図)はステロイド骨格をもつ配糖体でそのままですと水に難溶性のため水溶性を高めた塩の形で利用されています。手元にある登録販売者用テキストではグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸ナトリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムと紹介され、さらに糖部分が外れたグリチレチン酸(右下図)も同様の作用をもつとして紹介されています(これが偽アルドステロン症の原因物質になります)。一般用薬の添付文書の成分表示では単にグリチルリチン酸、グリチルリチンと表記される商品があります。上記いずれかの塩基製品のはずですが詳細は一見分かりません。



グリチルリチン酸

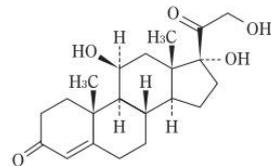
医療用薬では強力ネオミノファーゲンC注射(グリチルリチン酸一アンモニウム)、グリチロン配合錠(グリチルリチン酸一アンモニウム)及びそのジェネリック薬が主薬成分として有名です。その他添加物としてアムロジピンOD錠やニフェジピン製剤やクラリスロマイシンDS、セファレキシシンDSなど一部ジェネリック薬にも配合されています。添加物として利用される場合はおそらく甘味成分としての役割だと思われます(本ニュース473号)。



グリチルレチン酸

薬理作用は医療用製品のインタビューフォームではいずれも動物実験や *in vitro* 試験の結果からですが①**抗炎症作用**(抗アレルギー作用、アラキドン酸代謝系酵素阻害作用)、②**免疫調節作用**、③**肝細胞障害抑制作用**、④**肝細胞増殖促進作用**、⑤**ウイルス増殖抑制・不活化作用**などが挙げられています。

登録販売者用テキストでは「抗炎症成分」として紹介され「化学構造がステロイド性抗炎症成分に類似していることから**抗炎症作用**を示します」との説明のみで終わっています。右図は代表的なステロイド性抗炎症成分のヒドロコルチゾンですがグリチルリチン酸は環状構造体が一つ余分にステロイド骨格に付いてはいますが確かに似た構造をしています。



ヒドロコルチゾン

登録販売者用テキストではさらに「1日最大服用量がグリチルリチン酸として**40mg以上**となる製品は長期投与を避けることとされ、医薬品では1日摂取量が**200mgを超えない**ように用量が定められている」との記載があります。医療用薬のグリチロン配合錠1錠の中にはグリチルリチン酸として25mgが含まれており用量は適応症により異なりますが1回2~3錠を1日3回となっていますから1日最大量は25mg×9錠=**225mg**となり200mgを少し超えています。用量に関する注意は特に見当たりませんが高齢者での低カリウム血症発現に注意することとの記載はあります。一方、強力ネオミノファーゲンC注射は20mLあたり40mgのグリチルリチン酸が含まれており、用量の最大量は1日60mLで120mgになります。そして増量する場合は1日100mLを限度とするとあり注射薬では**200mgを限度**としてしっかりと上限設定がされています。添付文書上の最低有効量は

最低投与量として考えると内服薬が1日150mg、注射薬が1日10mgとなります。

2) 一般用薬のグリチルリチン酸は本当に効いているのか？

医療用医薬品と違い抗炎症成分として一般用医薬品への利用はかなり多くなっています。それは内服薬にとどまらず外用薬へも及びます。ここでは一般用薬の量が適量かどうかを検討してみます。

①内服薬への利用

safe-DI(アルフレッサ)の検索結果では**67**品目の内服薬がありました。鼻炎用薬が最も多く、風邪薬、健胃薬、口内炎用などの種々の目的に利用され、いずれも配合薬の一つとしての役割をになっています。

成分がグリチルリチン酸として表記されている医薬品の中には**1日40mgの壁**がある関係か中には1日39mg以下の製品もありますが、他の成分の関係から「長期連用はしない」という記載のある製品も多くあります。一方で他の成分に問題がない製品では「長期連用はしない」の記載はないものの「しばらく服用しても**症状がよくならない場合は服用を中止し相談すること**」となっています。ただこれらの成分がカリウム塩なのかアンモニウム塩なのかの区別はつきません。

大人の1日量で最も多かった製品は「プラタギン[®]鼻炎カプセルS」で上限量の**200mg**となっていますが、多くの製品は塩による違いはあるものの1日45mg～100mgになっていました。いずれにせよ多くの一般用医薬品のグリチルリチン酸量は**医療用グリチロン配合薬**の1日最低量**150mg**を考慮すると医療用の約**1/3～2/3量**になり、医療用最低量より少ないのに十分にその効果を発揮しているのだろうか？というよくある結論になってしまいます。中には滋養強壮剤の分類でしたがグリチルリチン酸二アンモニウムとして1日**3mg**というおまじないレベルの製品もありました。

②外用薬への利用

同様の検索結果で**413**品目の外用薬がありました。グリチルリチン酸は内服薬よりも**外用薬としての利用が多い**ことが分かります。目的は外用用(貼付剤、液剤、軟膏・クリーム剤、ゲル剤、ローションなど)、点眼液、含嗽薬、点鼻薬、トローチ剤など抗炎症作用を期待してありとあらゆる外用薬の配合薬の一つとして利用されています。適量かどうかのチェックで医療用の外用薬と比較しようと思いましたが、医療用薬は今年3月で経過措置が終了した参天製薬の「**ノイボルミチン点眼液1%**(グリチルリチン酸二カリウム)」があっただけでした。その参天製薬が公開している添付文書によると「アレルギー性結膜炎に用いられる点眼薬で1回2～3滴を1日5～6回点眼する」となっています。結膜嚢に貯められる量は30μLとされているので1日に角膜表面に晒されるグリチルリチン酸二カリウムの最大量は10mg/mL×0.03mL×6回=**1.8mg**となります。一方の一般用医薬品の点眼薬は同じく参天製薬の目薬を選択してみると15種類のグリチルリチン酸二カリウムを含む商品があり0.1%または0.25%の濃度でした。その内の一つ**サンテAL^{®n}**を見ると6つの成分が配合されていますがグリチルリチン酸二カリウム濃度は**0.25%**でした。用法は1回1～3滴、1日5～6回の点眼ですから1日最大量は2.5mg/mL×0.03mL×6回=**0.45mg**となり医療用薬の**1/4量**となります。一般用薬の場合は多成分配合薬ばかりですので相加作用を期待して濃度が下げられているのかもしれませんがグリチルリチン酸の本来の薬理作用が活かしきれているかは疑問を感じる濃度になります。

塗り薬では例えば**メンソレータム[®]シリーズ**では**0.5%**と**1%**の製品があります。1FTUの定義から0.25gを手の平1枚分の面積に1日4回塗布したとします。0.5%製品では5mg/g×0.25g×4=**5mg**、1%製品では**10mg**になります。点眼薬が投与される角膜表面積は手の平の面積の仮に**4%**程度だとすると、塗り薬の塗布面積を角膜面積換算すると0.2～**0.4mg**程度のグリチルリチン酸を塗っていることになり一般用点眼液の**0.45mg**とほぼ同等量と推察されますが、医療用量が有効量だとすると塗り薬では**4倍以上**の増量が必要なのではないかと感じてしまいます。一般用薬のグリチルリチン酸は外用薬でも本当に効いているのか？という疑問が再燃します。(終わり)