プロトコール

グリチルリチン酸代謝産物の血中・尿中濃度と患者背景・腸内細菌叢の関係の検討

【研究代表者】

氏名：吉野 鉄大

職名：特任講師

所属：慶應義塾大学医学部漢方医学センター

第 1.4 版　2025/03/15

0 研究概要

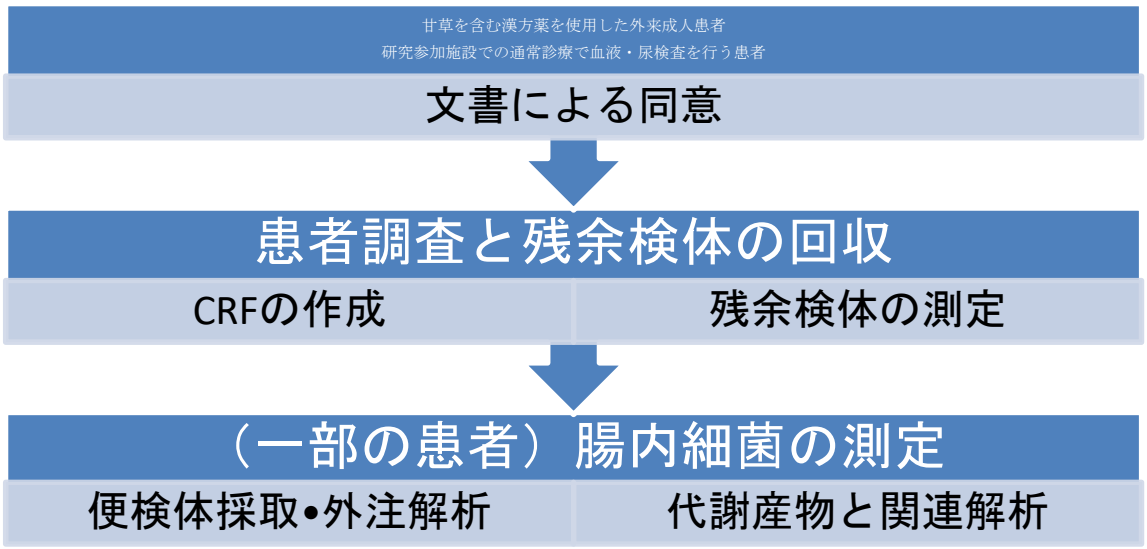
0.1 概要

研究概要を以下に示す。

- ■ 研究課題名：グリチルリチン酸代謝産物の血中・尿中濃度と患者背景・腸内細菌叢の関係の検討
- ■ 目的：甘草を含有する漢方薬を内服中の患者さんの血液中及び尿中のグリチルリチン酸代謝産物濃度を測定し、それらの血中濃度と、年齢・性別などの患者背景や腸内細菌との関連を検討することにより、甘草に対する副作用を生じやすい体質的素因の有無をあらかじめ調べられるかどうかを解明すること
- ■ 評価項目
  - ● 主要評価項目：血液および尿中のグリチルリチン酸代謝産物濃度と患者背景の関係
  - ● 副次評価項目：グリチルリチン酸代謝産物濃度と腸内細菌叢の関係
- ■ 研究デザイン：横断研究
- ■ 対象集団
  - ● 選択基準：実施許可日より 2027 年 3 月までに各参加施設外来に来院する患者で、甘草を含む漢方薬を使用し、研究参加施設での通常診療で血液・尿検査を行い、文書による同意が得られた成人患者
  - ● 除外基準：漢方薬を服用後にアレルギーを発症した経験のある患者、研究者等が除外すべきと判断した患者
- ■ 研究の方法：本研究では、甘草を含有する漢方薬を内服中の患者さんの血液中及び尿中のグリチルリチン酸代謝産物濃度を測定し、それらの血中濃度と、年齢・性別などの患者背景や腸内細菌との関連を検討する。
- ■ 目標症例数：合計 200 例
- ■ 研究期間：実施許可日～2028 年 3 月
- ■ 研究組織：慶應義塾大学、千葉大学、広島大学、東海大学、富山大学、亀田総合病院、飯塚病院、名古屋市立大学
- ■ 相談窓口：吉野 鉄大、慶應義塾大学医学部漢方医学センター、特任講師 ［新宿区信濃町 35　TEL03-5366-3824、FAX03-5366-3825］

0.2 概略図

本研究の概略図を以下に示す。



0.3 研究スケジュール

以下の表に従って研究を実施する。

実施項目	visit1	visit2 以降
同意取得	●	
選択基準の確認と研究登録	●	
調査項目入力と残余検体回収	●	
通常診療	●	●
（必要に応じて）代謝産物測定結果の説明		●
（一部の患者）便検体採取		●

用語・略号一覧

用語	定義
実施医療機関	研究が実施される医療機関

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
CRF	Case Report Form	症例報告書

改訂履歴

版数	作成日	変更点	変更理由
第 1.0 版	2024/01/10	-	新規作成
第 1.1 版	2024/01/31	指摘事項修正	デザインレビュー
第 1.2 版	2024/05/01	測定代謝物追加、20200333 とのデータ統合解析	新規代謝産物の発見、検出力の改善
第 1.3 版	2024/08/08	共同研究機関の修正	所属の変更の為
第 1.4 版	2025/03/15	資金源に科研費を追加	資金源追加の為

目次

0 研究概要
0.1 概要
0.2 概略図
0.3 研究スケジュール
用語・略号一覧
改訂履歴

1 背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
1.1 背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
1.2 研究の意義・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
2 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
3 研究デザイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
4 対象集団・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
4.1 選択基準・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
4.2 除外基準・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
4.3 設定根拠・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11
4.4 目標症例数・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
4.4.1 目標症例数・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
4.4.2 症例数の設定根拠・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
5 同意取得方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
5.1 インフォームド・コンセント・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
5.1.1 説明文書に記載すべき内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13
5.1.2 説明文書の改訂・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
5.2 インフォームド・アセント・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
5.3 同意撤回・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
6 研究の方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14
6.1 実施期間及び登録期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
6.2 研究対象者登録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
6.3 研究方法及び手順・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
6.3.1 医薬品/医療機器の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
6.3.2 観察項目及び収集する情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
7 データ収集・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
7.1 CRF・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17

7.1.1 CRF の回収方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
7.1.2 CRF の作成及び修正・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
7.1.3 原資料の特定・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
8 評価項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
8.1 主要評価項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
8.2 副次評価項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
9 予測される利益・リスク及びリスクを最小化する方法・・・・・・・・・・・・・・・18
9.1 予測される利益・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
9.2 予測されるリスク及びリスクを最小化する方法・・・・・・・・・・・・・・・・・18
10 有害事象及び重篤な有害事象・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
11 中止と終了・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
11.1 研究対象者の参加中止・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
11.2 研究全体の中止・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
11.3 研究対象者の研究終了・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
11.4 研究終了・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
12 統計学的事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
12.1 解析対象集団・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
12.2 統計解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
12.2.1 主要評価項目の解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
12.2.2 副次評価項目の解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
12.2.3 安全性評価項目の解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
13 倫理的事項・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
13.1 法令・指針の遵守・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
13.2 個人情報の取扱い・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22
13.3 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている場合の取扱い・・・・・・・22
13.4 研究により得られた結果等の説明・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22
14 試料・情報の授受及び保管・廃棄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
14.1 試料・情報の授受・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
14.1.1 試料・情報の授受方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
14.1.2 試料・情報の提供に関する記録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
14.2 試料・情報の保管・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
14.2.1 試料の保管・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
14.2.2 情報の保管・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24
14.3 試料・情報の廃棄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25

14.3.1 試料の廃棄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
14.3.2 情報の廃棄・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
14.4 試料・情報の新たな研究での利用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
15 金銭の支払い及び保険・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
15.1 健康被害に対する補償及び保険・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
15.2 研究対象者の経済的負担又は謝礼・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
16 資金源及び起こりうる利害の衝突・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
16.1 研究の資金源・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
16.2 利益相反の状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
17 情報の公開・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
17.1 情報公開の方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26
17.2 結果の公表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
18 研究計画書の内容変更（改訂手順）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
19 品質管理及び品質保証・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
19.1 モニタリング・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
19.2 監査・・・27
19.3 研究機関の長への報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
20 研究体制・・28
20.1 研究組織・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28
20.2 業務委託・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29
20.3 相談等への対応・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29
21 引用文献・・29

1. 背景

1.1 背景

甘草は、漢方薬に用いられる生薬の中で最も頻用される最重要品目の一つである。しかしまた、漢方薬による副作用で最も頻度が多い低カリウム血症も、この甘草が原因とされる。低カリウム血症を引き起こす主たる機序である偽アルドステロン症の発症メカニズムが解明されてきているが、未だその予知は不可能であり、甘草への脆弱性には個人差が非常に大きいことについてもその原因は不明である。

これまでの一連の研究[1-8]では、グリチルリチン酸代謝産物（グリチルレチン酸、グリチルレチン酸-3-モノグルクロニド、グリチルレチン酸-3-O-硫酸、22-OH-グリチルレチン酸-3-O-硫酸など）の血中濃度が高い症例でレニン・アルドステロンの抑制やカリウム低値が見られた（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20150449, 20160314, 20200333）。しかしグリチルリチン酸代謝産物の血中濃度は、甘草内服量との相関が弱く、必ずしも甘草高用量だからといって血中代謝産物が高濃度となるわけではないことも示された[8]。これが臨床的に経験されてきた、甘草への脆弱性の個人差を説明する現象であると考えられる。これまでの報告から、個人差を生じる機序の一つとして腸内細菌叢の関与が示唆されている。さらに、偽アルドステロン症例における代謝産物濃度は、高濃度となる代謝産物の種類・性差・代謝産物の尿中濃度といったいくつかの重要な点においてラットを用いた研究結果と解離しており、ヒトでの個人差の原因を探索する研究が必要と考えられた。

1.2 研究の意義

甘草による副作用を生じるかどうかについては、非常に大きな個人差があり、どんなタイプの人が、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの場合は軽症で済むが、時に高齢者では不整脈などをきたして重篤な状態に至ることがある。本研究によって、甘草による副作用を生じやすいかどうかをあらかじめ判定することが可能になれば、最初から甘草を含まない漢方薬を用いるなどして重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが可能となる。

本研究では、これまでの一連の研究に参加してきた多施設での共同研究として、甘草含有漢方薬内服後のグリチルリチン酸代謝産物を臨床検査の残余検体を用いて測定し、ヒトにおける代謝産物の濃度推移を検討する。

偽アルドステロン症を発症した患者、つまり甘草内服後に代謝産物の血中濃度が高くなりやすい患者とそうでない患者について、甘草含有漢方薬の内服後に代謝産物の血中・尿中濃度を比較することで、偽アルドステロン症を発症しやすい体質的素因を検討できると考える。またグリチルリチン酸代謝産物の半減期が長時間であることと臨床での一回投与量がごく少量であることから、一回内服後の濃度測定を繰り返す一般的な薬物動態研究ではなく、より長期間投与後の濃度測定でも十分に研究の目的を達することができると考える。

2　目的

この研究の目的は、甘草を含有する漢方薬を内服中の患者さんの血液中及び尿中のグリチルリチン酸代謝産物濃度を測定し、それらの血中濃度と、年齢・性別などの患者背景や腸内細菌との関連を検討することにより、甘草に対する副作用を生じやすい体質的素因の有無をあらかじめ調べられるかどうかを解明することである。

3　研究デザイン

横断研究

4　対象集団

実施許可日より 2027 年 3 月までに各参加施設外来に来院する患者であり、以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者

4.1　選択基準

1) 選択基準：
① 甘草を含む漢方薬を使用した患者
② 研究参加施設での通常診療で血液・尿検査を行う患者
③ 文書による同意が得られた成人患者

4.2　除外基準

2) 除外基準：
① 漢方薬を服用後にアレルギーを発症した経験のある患者
② 研究者等が除外すべきと判断した患者

4.3　設定根拠

［選択基準の設定根拠］

①：対象となる研究対象者を選択するため

②：余剰検体を用いてグリチルリチン酸代謝産物の測定を行うため

③：本研究への参加を本人の意思で判断できる年齢として成人を対象とした

［除外基準の設定根拠］

①～⑤：研究対象者の安全性に配慮して設定した。

4.4　目標症例数

4.4.1　目標症例数

合計200例。施設毎の登録限度は設定しない。
便検体の提出を依頼する人数は、最大200例となりうる。

4.4.2　症例数の設定根拠

我々の過去の同様の研究（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20150449, 20160314, 20200333）では、各施設の症例登録数が 10-40 例程度であった。また、グリチルリチン酸代謝産物の血中・尿中濃度は測定してみるまで不明である。これまでの予備検討では、同程度のカンゾウ内服量・内服期間であっても 3-epi-GA は個人によって検出される方と、全く検出されない方が存在することを確認しており、比較的高濃度に検出された方と全く検出されない方に便検体を依頼し、検出される方に特異的に存在する腸内細菌や代謝酵素を同定することを目指す。これまでの我々の検討から、全体で 200 例をみておけば解析ができる症例登録となると考えた。

5　同意取得方法

各施設の倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、当該患者の自由意思による同意を文書で得る。

5.1　インフォームド・コンセント

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。同意文書原本は研究責任者が保管する。3 部コピーし、1 部は研究対象者本人に手渡し、1 部は個人情報管理者が保管し、1 部は施設が保管する。 研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思をあらかじめ確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

5.1.1　説明文書に記載すべき内容

本研究で用いる説明文書には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」にて規定される以下の内容が含まれている。

1 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
2 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
3 研究の目的及び意義
4 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
5 研究対象者として選定された理由
6 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
7 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由）
8 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
9 研究に関する情報公開の方法
10 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内でプロトコール及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
11 個人情報等の取扱い（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
12 試料・情報の保管及び廃棄の方法
13 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
14 研究により得られた結果等の取扱い
15 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
16 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

5.1.2　説明文書の改訂

プロトコールを変更して研究を実施しようとする場合には、変更箇所について、説明文書を改訂し、改めてインフォームド・コンセントの手続き等を行う。

5.2　インフォームド・アセント

該当なし

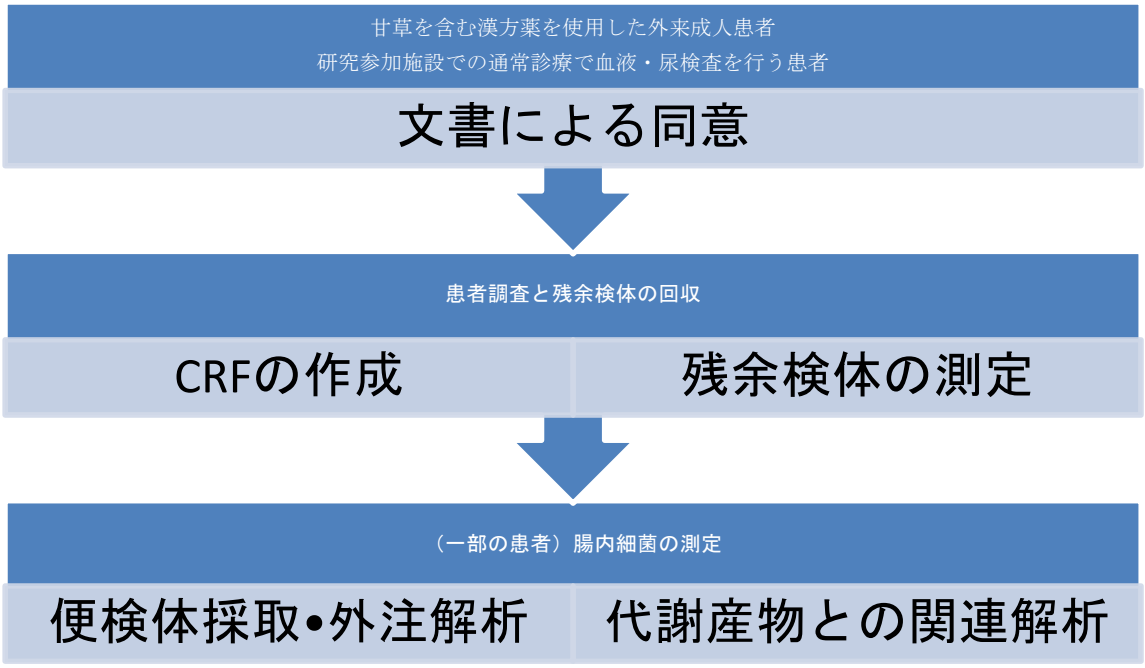
5.3　同意撤回

研究参加に同意した後でも、同意をいつでも撤回することができ、文書による撤回も可能とする。同意を拒否・撤回した場合でも、研究対象者には最も適した治療を行い、治療上の不利な扱いや不利益を与えることはない。その場合は、研究用に採取した血液等や検査結果などは廃棄され、カルテの情報も研究目的に用いることはない。ただし、同意を撤回した時点で既に研究結果が論文等で公開されている場合は、完全に破棄することができない。

6　研究の方法

本研究は以下のスケジュールで実施する。

実施項目	visit1	visit2 以降
同意取得	●	
選択基準の確認と研究登録	●	
調査項目入力と残余検体回収	●	
通常診療	●	●
（必要に応じて）代謝産物測定結果の説明		●
（一部の患者）便検体採取		●



6.1　実施期間及び登録期間

実施期間：実施許可日～2028 年 3 月

登録期間：実施許可日～2027 年 3 月（3 年間）

6.2　研究対象者登録

研究責任者等は、研究対象者から同意取得後、適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認後、登録結果を確認する。
患者登録の連絡先/患者選択基準に関する問い合わせ先

研究事務局：慶應義塾大学医学部　漢方医学センター
TEL03-5366-3824、FAX03-5366-3825
受付時間：月曜日～金曜日　10:00～17:00

（土・日曜日、祝日及び年末年始の所定日を除く）

6.3　研究方法及び手順

6.3.1　医薬品/医療機器の概要

本研究では特定の医薬品について評価するものではないが、甘草を含む漢方薬を全て対象とする。用法及び用量についての制限はせず、また、副作用である偽アルドステ

ロン症発症の有無も研究対象者の選定には影響しない。

6.3.2 観察項目及び収集する情報

研究参加時に観察及び検査等で実施及び収集する内容は以下のとおりとする。

患者背景
年齢、性別、身長、体重、合併症、甘草投与量、甘草投与期間、甘草最終投与、血圧、併用薬、下腿浮腫の有無、便秘・下剤使用・下痢・嘔吐の有無、横紋筋融解・不整脈の有無

通常血液・尿検査結果
AST, ALT, Bil, TP, ALB, UN, Cr, Na, K, Cl, Ca, Mg, PT, ARC（施設によってはPRA）・PAC、尿中コルチゾール・コルチゾン比のうち数値がえられたもの

7 データ収集

7.1 CRF

CRF は研究責任者等が可能な限り速やかに記載し、指定のエクセルデータに入力した上で研究代表者に電子的に提出／送付する。なお、原本は参加施設ごとに研究責任者が保管する。

7.1.1 CRF の回収方法

各共同研究機関で作成する CRF およびエクセルデータには個人を特定する情報（氏名、住所、カルテ番号等）は記載せず、登録番号を付与した状態で研究責任者等が研究代表者に電子的に提出／送付する。電子的に提出／送付する際には、安全管理措置としてエクセルファイルにパスワードを設定し、パスワードはファイルとは別に連絡する。

個人を特定する情報と登録番号を紐づける対照表は、提供元の各研究機関にて管理され、他の研究機関には提供されない。

7.1.2 CRF の作成及び修正

（1）CRF の作成（変更又は修正を含む）
研究責任者又は分担者等は、原資料に基づき CRF を作成する。研究責任者は、分担者等が作成した CRF の内容を点検し、問題がないことを確認した上で CRF に署名をする。
（2）記入上の注意
・記入、変更、修正には黒又は青のインク又はボールペンを使用する。

・変更又は修正は、誤りの箇所を二重線等で抹消し、修正の内容をその付近に記入する。記入スペースがない場合には、矢印等で修正箇所を明確にする。
・変更又は修正時の二重線等の抹消は、変更又は修正前の記載が分かるようにする。修正液や修正シール等は使用しない。
・変更又は修正が行われた場合は、その日付の記入と変更又は修正者の訂正サイン又は捺印を得る。署名訂正サイン、捺印は、署名・印影一覧表に登録したものを使用する。
・評価に影響を及ぼす等の重大な変更又は修正が行われた場合は、理由を明記する。

7.1.3　　原資料の特定

患者背景、血液・尿検査結果は診療録を原データとして取り扱う。

8　評価項目

8.1　主要評価項目

名古屋市立大学で残余検体（血液および尿）中の、以下に列記するグリチルリチン酸代謝産物濃度を測定する。
グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸-3-モノグルクロニド、グリチルレチン酸-3-O-硫酸、22-OH-グリチルレチン酸-3-O-硫酸、30-モノグルクロニル-グリチルレチン酸-3-O-硫酸、30-モノグルクロニル-グリチルレチン酸、22-OH-グリチルレチン酸、およびそれらの3-epi体、3-oxo体

8.2　副次評価項目

各種グリチルリチン酸代謝産物濃度に特徴（代謝産物が比較的高濃度に検出された方と全く検出されない方を想定）があり、代謝産物濃度判明後も継続的に通院し甘草含有処方を内服している症例に対しては、便の提供を依頼し、測定における標品合成に用いるとともにグリチルリチン酸代謝酵素の測定を行う。腸内細菌叢解析については株式会社サイキンソー（16SリボソームRNA解析など）もしくは株式会社メタジェン（ショットガン解析など）に外注する。

9　予測される利益・リスク及びリスクを最小化する方法

9.1　予測される利益

本研究は観察研究であるため、研究参加により通常の診療に比べて増加する検査及び治療は原則ない。経済的な側面も含めて、本研究への参加によって研究対象者に予測される特別な利益はない。
一方で、研究対象者が本研究に参加することにより、通常の診療のみでは測定しえない詳細な甘草代謝産物の濃度推移などを知ることができる。

9.2 予測されるリスク及びリスクを最小化する方法

本研究では、漢方薬服用に際し、通常診療の一環として血液検査・尿検査を行い、その残血清・残尿検体を用いる。また便検体を依頼する場合も、体外に排出された分の提出を依頼する。そのため、本研究実施によって患者に身体的危険等の有害事象が発生することは考えにくい。時間的拘束を生じる可能性があるが、これらの質問の回答に要する時間は短時間であるため身体的、経済的な不利益はほぼ生じないと考えられる。
研究参加に伴う個人情報漏洩のリスクに対しては、個人情報を厳重に管理する手続、設備、体制等を整備する。
患者に不利益が生じた場合の補償は特にないが、万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、患者にも適切な処置を行う。

10 有害事象及び重篤な有害事象

本研究は、研究対象者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償や報告の手続きは設けない。

11 中止と終了

11.1 研究対象者の参加中止

① 中止基準
研究者等は、本研究に期待される利益よりも起こりうる危険性が高いと判断した場合など、以下の基準により観察を打ち切らざるを得ないと判断した場合には、本研究を中止する。
(1) 同意が撤回された場合
(2) 研究対象者から中止の要請があった場合
(3) 研究対象者が途中で通院しなくなった場合
(4) その他、研究の継続を不適当と判断した場合
② 中止手順

研究者等は、研究の継続が不適当と判断した場合には、研究対象者にその旨を説明し、中止日、中止理由を電子カルテに記録する。

11.2 研究全体の中止

以下のような状況が発生し、研究責任者、研究機関の長が中止すべきと判断した場合、本研究全体を中止する場合がある。
1) 倫理指針又はプロトコールの重大な違反/不遵守が判明した場合
2) 倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう、又は損なうおそれのある事実を得た場

合
3) 研究機関の長や厚生労働省による中止の要請や勧告があった場合
4) その他，研究責任者が中止と判断した場合

中止の場合、研究責任者は全ての研究実施機関の研究責任者及び倫理審査委員会、研究機関の長に報告する。

11.3 研究対象者の研究終了

グリチルリチン代謝産物の血中濃度・尿中濃度測定を完了し、各種グリチルリチン酸代謝産物濃度に特徴（代謝産物が比較的高濃度に検出された方と全く検出されない方を想定）があり研究者が指定した患者についてはさらに腸内細菌叢の解析結果が到着した時点を観察完了と定義する。

11.4 研究終了

本研究に登録された症例数が目標症例数に達し、途中で中止または同意撤回した研究対象者以外の全ての研究対象者のグリチルリチン代謝産物の血中濃度・尿中濃度測定を完了し、各種グリチルリチン酸代謝産物濃度に特徴（代謝産物が比較的高濃度に検出された方と全く検出されない方を想定）があり研究者が指定した患者の腸内細菌叢の解析結果が到着し、患者背景との関連について解析を終えた時点を研究終了とする。

12 統計学的事項

12.1 解析対象集団

① 主要評価項目
血液および尿中のグリチルリチン酸代謝産物濃度と、患者背景の関連の解析には、重複登録や誤登録を除いた集団を解析対象集団とする。
② 副次評価項目
各種グリチルリチン酸代謝産物濃度に特徴があり、代謝産物濃度判明後も継続的に通院し甘草含有処方を内服している症例のうち、腸内細菌叢解析のための適切な検体が得られた患者を解析対象集団とする。

12.2 統計解析

12.2.1 主要評価項目の解析

本研究では検証仮説の設定は行わない。甘草を含む漢方薬を使用した後の血液および尿中のグリチルリチン酸代謝産物（8.1 主要評価項目に規定）濃度と、6.3.2 観察項目の

関連を記述的に集計し推定的手法を用いた解析を行う。なお、探索的仮説の生成を助けるために検定を行える場合は、相関係数とそのｐ値を算出し表示する。本研究は観察研究であり、甘草投与量も観察期間も血液・尿検査実施間隔も指定や制限はないが、これまでの報告で少なくともグリチルレチン酸の血中濃度は甘草内服後 14 日程度でプラトーに達することが報告されているため、採血時の甘草内服期間が 14 日を超えている患者の場合には、甘草内服期間を考慮せずに検体提出時の甘草投与量を甘草内服量として採用する。
グリチルリチン酸代謝産物の中で、それが検出される患者とそうでない患者が存在した場合には、それぞれの患者背景の違いについて、これまでに報告されてきた偽アルドステロン症発症リスク[9-12]を中心に検討する。

12.2.2　副次評価項目の解析

各種グリチルリチン酸代謝産物濃度に特徴があり、代謝産物濃度判明後も継続的に通院し甘草含有処方を内服している症例に対しては、便の提供を依頼し、測定における標品合成に用いるとともにグリチルリチン酸代謝酵素の測定を行う。

腸内細菌叢解析については株式会社サイキンソー（16S リボソーム RNA 解析など）もしくは株式会社メタジェン（ショットガン解析など）に外注し、特定の腸内細菌の存在の有無・もしくは構成比の多寡とグリチルリチン酸代謝産物濃度との関連を、主要評価項目と同様に評価する。

12.2.3　安全性評価項目の解析

該当なし

13　倫理的事項

13.1　法令・指針の遵守

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。研究において使用するプロトコール、同意説明書、各種手順書及びその他の資料は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審議・承認され、各研究参加施設で個別に審査を行うかどうかは、各施設の規定にしたがい、各研究機関の長の許可を得てから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様に慶應義塾大学医学部倫理委員会での審議・承認及び各研究機関の長の許可を得てから実施する。研究責任者は、研究に関わる全ての関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究期間中も継続して教育研修を受け

ることを保証する。

13.2 個人情報の取扱い

研究実施に係る試料・情報を取り扱う際は、あらかじめ研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して加工して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。安全管理措置として物理的安全管理（保管場所への入室制御、機器及び記録媒体の持ち出し禁止、施錠されたキャビネットへ保管することで盗難・漏えい等の防止、復元不可能な手段でデータ及び記録媒体を廃棄）、技術的安全管理（コンピューターへのアクセス制御、セキュリティ対策ソフトウェアの導入）、組織的安全管理（個人情報を取り扱う担当者の権限・役割の明確化、漏えい等に対する体制の整備）、人的安全管理（定期的な教育の受講）を行う。
試料・情報を共同研究機関又は研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

13.3 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている場合の取扱い

研究対象者が次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施する。
ただし、当該研究を実施した場合には、速やかに、説明事項を記載した文書によりインフォームド・コンセントの手続きを行う。
① 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。
② 介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること。
③ 研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。
④ 代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

13.4 研究により得られた結果等の説明

研究対象者が、検査結果について報告を受けたい場合は、研究者等より説明する。

ただし、研究対象者及び血縁者の生命に重大な影響をあたえる情報が偶然判明した場合には、その旨を研究機関の長・倫理委員会に報告し、その意見を踏まえ、研究者等は研究対象者に十分な説明を行った上で研究対象者の意向に基づいて、結果の開示を行うか、あるいは非開示のままとする。

14 試料・情報の授受及び保管・廃棄

14.1 試料・情報の授受

14.1.1 試料・情報の授受方法

各共同研究機関から、個人を特定する情報（氏名、住所、カルテ番号等）を削除し、登録番号を付与した試料・情報を受領する。個人を特定する情報と登録番号を紐づける対照表は、提供元の各研究機関にて管理され、他の研究機関には、提供されない。

試料（残余検体）は個人を特定する情報（氏名、住所、カルテ番号等）を削除する。共同研究機関である名古屋市立大学に送付する際は番号化された情報のみを送付し、対照表は各研究機関で管理する。

14.1.2 試料・情報の提供に関する記録

下表に記載の記録を、試料・情報提供の時点で各研究責任者が作成する。記録はエクセル形式とする。記録の保管期間は、提供元では提供後３年、提供先では研究終了の報告後５年とする。

記録事項	提供元	提供先
記録事項Ａ（必ず記載）		
○提供先の研究機関の名称	→提供先で代行	プロトコール ５年
○提供先の研究機関の研究責任者の氏名	→提供先で代行	プロトコール ５年
○提供元の機関の名称等		プロトコール ５年
○提供元の機関の研究責任者の名称等		プロトコール ５年
○試料・情報の項目	→提供先で代行	プロトコール ５年
○試料・情報の取得の経緯		プロトコール ５年
記録事項Ｂ（同意を受ける場合に記載）		

○研究対象者等の氏名等	同意文書 ３年	特定の個人を識別することができないようにして提供を受ける
○研究対象者等の同意を受けている旨	同意文書 ３年	特定の個人を識別することができないようにして提供を受ける
記録事項Ｃ（記録することが望ましい事項）		
・提供元の機関の住所		記録しない
・提供元の機関の長の氏名		記録しない

14.2 試料・情報の保管

14.2.1 試料の保管

研究責任者は、定めたれた保管方法に従って研究担当者等が適切に保管するよう指導し、試料の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。
試料は診療で採取した血液検体の残余を用いるため、通常診療と同様に検査部で保管され、施設ごとに一定期間保管する。各研究責任者の責任のもと、分注し研究対象者識別コード（研究用 ID）を付してディープフリーザーなどで凍結保管したのち、名古屋市立大学に送付する。
名古屋市立大学に送付した試料は、研究終了報告後 5 年間又は研究結果の最終公表後 3 年間、名古屋市立大学の規則に従って冷凍保管する。

14.2.2 情報の保管

対照表は各共同研究機関にある鍵のかかる棚で、個人情報管理者が保管する。解析した電子データはパスワードのかかるコンピュータ内に保管する。また、外部に提出することはない。保管期間は、研究終了報告後 5 年間又は研究結果の最終公表後 3 年間とする。

14.3 試料・情報の廃棄

14.3.1 情報の廃棄

研究対象者が同意撤回した場合、試料に付した研究対象者識別コード（研究用 ID）を削除した上で、廃棄物管理規程等に従って感染性廃棄物として廃棄する。同意撤回の際には対照表は廃棄しない。
研究終了後、プロトコールに規定された保管期間が経過した場合、名古屋市立大学に保管されている試料は廃棄する。廃棄の際は、廃棄物管理規程に従って感染性廃棄物として廃

棄する。各研究参加機関に保管されている対照表は以下の情報破棄の手順に従う。

14.3.2　　情報の廃棄

研究終了後、プロトコールに規定された保管期間が経過した場合、情報は廃棄する。紙媒体の資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダーで裁断又は溶解処理等を行い、再現不可能な状態にした上で廃棄物管理規程に従って廃棄する。書き換え不可能な電子媒体の場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にした上で、廃棄物管理規程に従って適切に廃棄する。書き換え可能な電子媒体のデータの場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にするか、又はダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可能な状態にした上で、同様に廃棄する。

研究対象者が同意撤回した場合、その時点で同様に紙媒体及び電子媒体の資料を廃棄する。同意撤回の際には対照表は廃棄しない。

14.4 試料・情報の新たな研究での利用

研究終了後、本研究で収集した情報は【慶應義塾大学医学部信濃町キャンパスの北別館 2 階漢方医学センター教室内】にて保管を継続する。保管される既存情報を新たな研究に利用する場合は、新たな研究のプロトコール等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、研究対象者が研究参加を拒否する機会を保障する。他機関の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、対照表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

試料の二次利用は行わない。

15 金銭の支払い及び保険

15.1　健康被害に対する補償及び保険

本研究は、研究対象者に介入を行う研究ではないため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

15.2 研究対象者の経済的負担又は謝礼

研究対象者が通常診療を受けるための交通費、診療費、検査費、薬剤費などは保険診療の範囲内で研究対象者が負担する。本研究の人件費は各施設の研究費から、グリチルリチン酸代謝産物濃度測定にかかる費用は名古屋市立大学の研究費から、腸内細菌叢解析にかかる費用は慶應義塾大学と株式会社ツムラが締結する共同研究契約に基づき株式会社ツムラが負担する共同研究費から賄われるため、研究対象者が本研究に参加するための追加負担はない。
研究対象者への負担軽減費支払いは行わない。

16 資金源及び起こりうる利害の衝突

16.1 研究の資金源

本研究の人件費は、各施設の研究費から賄われる。慶應義塾大学では、医学部漢方医学センターの教室費を充当する。また、本研究の腸内細菌の測定費用は、慶應義塾大学と株式会社ツムラが締結する共同研究契約に基づき株式会社ツムラが負担する共同研究費から支払われる。グリチルリチン酸代謝産物濃度測定にかかる費用は名古屋市立大学の研究費から賄われる。2025 年度から 2027 年度は腸内細菌・代謝産物濃度の測定費用、および研究発表関連費に科研費も充当する。

16.2 利益相反の状況

本研究における研究者の利益相反については、各研究機関の利益相反マネジメント委員会等において、適切に管理され、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施する。また、学会発表や論文公表に際しても、利益相反に関して公表し、透明化を図る。

また、研究代表者は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような新たな「利益相反」が生じていないかを、研究責任者及び研究担当者に継続的（年度ごと）に確認し、研究の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

17 情報の公開

17.1 情報公開の方法

本研究は、研究計画書を【慶應義塾大学医学部漢方医学センターホームページ (http://www.keio-kampo.jp/ja_2/page07.html)】に情報公開する。プロトコールの変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。

17.2 結果の公表

研究結果の公表に関しては、研究代表者、研究責任者および研究担当者で協議し決定することとし、研究対象者の秘密は保全する。研究の公表とは学会発表および論文掲載を指す。研究成果発表の際、個人が識別できる情報は発表内容に含まないよう配慮する。

18 プロトコールの内容変更（改訂手順）

研究責任者又は研究担当者は、プロトコール、同意説明文書の改訂・変更が必要な場

合は、変更内容と理由を研究代表者に報告して、プロトコール、説明文書・同意文書の変更を依頼する。研究代表者は研究開始時に審査した慶應義塾大学医学部倫理委員会に提出し、承認を得ることとする。研究代表者は、倫理審査委員会の結果および倫理審査委員会に提出した書類を、すべての研究機関の研究責任者に共有する。

研究責任者は、研究代表者から共有された書類とともに当該研究機関の長が求める書類を添えて、研究機関の長の許可を受ける。

倫理審査委員会の承認後、各研究機関の長の許可を得るまでは、研究計画を変更しての研究実施、変更された内容の同意説明は行わない。

19 品質管理及び品質保証

19.1 モニタリング

19.2 監査

本研究は、侵襲を伴う研究ではないため、モニタリング及び監査は実施しない。

19.3 研究機関の長への報告

【進捗状況等の報告】

各研究責任者は、少なくとも年に 1 回、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を各研究機関の長に文書で報告する。

【研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合】

各研究責任者は、研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なくその旨を各研究機関の長と研究代表者に報告する。

【研究実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合】

各研究担当者は、研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかにその旨を各研究機関の長と研究代表者に報告する。

【研究に用いる試料及び情報の管理状況】

研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等の保管について、規定の方法に従って必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長に報告する

【研究終了（中止）の報告】

研究代表者は、研究を終了（中止）したときは、規定の方法に従ってその旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。

【研究結果の公表の報告】

研究代表者は、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告する。

また、最終の公表を行ったとして報告した後に、研究結果の公表を行うこととなった場合は、速やかにその旨を研究機関の長に報告する。

20 研究体制

20.1 研究組織

本研究は、以下の機関と共同で実施する。

・慶應義塾大学医学部漢方医学センター・特任講師　吉野 鉄大（研究代表者、研究事務局）
・千葉大学医学部附属病院和漢診療科・特任教授　並木隆雄（症例登録）
・広島大学病院漢方診療センター・教授　小川恵子（症例登録）
・東海大学医学部専門診療学系漢方医学・准教授　野上達也（症例登録）
・富山大学医学部和漢診療学講座・教授　貝沼茂三郎（症例登録）
・亀田総合病院東洋医学診療科・部長　南澤潔（症例登録）
・飯塚病院漢方診療科・診療部長　井上博喜（症例登録）
・名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野・教授　牧野利明（代謝産物測定）

20.2 業務委託

本研究に関する便サンプルを用いた測定・解析については株式会社サイキンソー、株式会社メタジェンに委託し、指名された担当者が実施する。委託業務の実施状況等は、委受託契約書に基づいて監督する。

20.3 相談等への対応

研究対象者等からの相談・問い合わせは、原則的に各研究機関に窓口を設定する。研究全般に関する相談・問い合わせについて以下の窓口にて受け付ける

実施機関名	慶應義塾大学
所属・役職	医学部漢方医学センター、特任講師
担当者氏名	吉野 鉄大
電話番号	03-5366-3824
メールアドレス	keiokampo@gmail.com

21 引用文献

1. Kato H, Kanaoka M, Yano S, Kobayashi M. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetinic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab.

1995;80(6):1929-33.
2. Ohtake N, Kido A, Kubota K, Tsuchiya N, Morita T, Kase Y, Takeda S. A possible involvement of 3-monoglucuronyl-glycyrrhetinic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL-induced pseudoaldosteronism. Life Sci. 2007;80(17):1545-52.
3. Makino T, Ohtake N, Watanabe A, Tsuchiya N, Imamura S, Iizuka S, Inoue M, Mizukami H. Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury. Drug Metab Dispos. 2008;36(7):1438-43.
4. Makino T, Okajima K, Uebayashi R, Ohtake N, Inoue K, Mizukami H. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhretinic acid is a substrate of organic anion transporters expressed in tubular epithelial cells and plays important roles in licorice-induced pseudoaldosteronism by inhibiting 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2. J Pharmacol Exp Ther. 2012;342(2):297-304.
5. Makino T. 3-Monoglucuronyl glycyrrhetinic acid is a possible marker compound related to licorice-induced pseudoaldosteronism. Biol Pharm Bull. 2014;37(6):898-902.
6. Morinaga O, Ishiuchi K, Ohkita T, Tian C, Hirasawa A, Mitamura M, et al. Isolation of a novel glycyrrhizin metabolite as a causal candidate compound for pseudoaldosteronism. Sci Rep. 2018;8(1):15568.
7. Ishiuchi K, Morinaga O, Ohkita T, Tian C, Hirasawa A, Mitamura M, et al. 18beta-glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism. Sci Rep. 2019;9(1):1587.
8. Takahashi K, Yoshino T, Maki Y, Ishiuchi K, Namiki T, Ogawa-Ochiai K, et al. Identification of glycyrrhizin metabolites in humans and of a potential biomarker of liquorice-induced pseudoaldosteronism: a multi-centre cross-sectional study. Arch Toxicol. 2019;93(11):3111-9.
9. Yoshino T, Yanagawa T, Watanabe K. Risk Factors for Pseudoaldosteronism with Rhabdomyolysis Caused by Consumption of Drugs Containing Licorice and Differences Between Incidence of These Conditions in Japan and Other Countries: Case Report and Literature Review. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2014;20(6):516-20.
10. Yoshino T, Nakamura H, Sano M, Horiba Y, Nakamura T, K. W. Elevated Direct Bilirubin - Possible Predictors for Pseudoaldosteronism: A Case-Control Study. Traditional and Kampo Medicine. 2016;3(2):174-6.
11. Shimada S, Arai T, Tamaoka A, Homma M. Liquorice-induced hypokalaemia in patients treated with Yokukansan preparations: identification of the risk factors in a retrospective cohort study. BMJ Open. 2017;7(6):e014218.
12. Komatsu A, Yoshino T, Suzuki T, Nakamura T, Kanai T, Watanabe K. Risk factors associated with pseudoaldosteronism in patients with chronic hepatitis: A retrospective cohort study. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018.