

## 第18回 JASDI-NET 委員会レポート

八王子薬剤センター薬局  
岡田 寛征

去る2月18日に日本医療伝道会総合病院衣笠病院（以下、「衣笠病院」と略する）の本館2階講堂にて開催された第18回 JASDI-NET 委員会の報告をする。プログラムは下記の通りで、参加人数は13名であった。

- 14:00 開場
- 14:30~15:00 院内見学
- 15:00~15:10 スライドによる薬剤部紹介
- 15:10~16:10 薬剤部長・赤瀬朋秀先生御講演  
「漢方エキス製剤の医薬品情報と問題点」
- 16:10~16:20 休憩
- 16:20~17:10 ディスカッション

### 院内見学—衣笠病院紹介—

衣笠病院は1947年に設立され、ベッド数299床、特徴としてホスピスにかかわる緩和医療、糖尿病専門外来、東洋医学科がある。月間処方せんは外来処方約1万700枚、院内処方せんは約2000枚である。薬剤師数は現在常勤9名、大学院生1名、年間医薬品購入額は約4億3000万円となっている。服薬指導は月300件ほど、医薬品情報提供業務も約300件である。当院の薬剤部は教育に力を入れている。今年度は学会参加回数15回、論文数7報、著書（共著）も2冊ある。衣笠病院には「来てよかった病院」と言われるように、医の心を持って患者様中心の医療を実践するように努力する。」という理念があり、これがもっともこの病院の特徴をあらわしている。職務満足度をあげるために職員教育に力を入れている。当院は医療薬学会の認定薬剤師制度研修施設、薬剤師実務研修事業の受け入れ施設、明治薬科大学の受け入れ施設になっている。現在、北里大学、明治薬科大学、星薬科大学等と共同研究を行っている。病棟には薬剤師の写真入りのポスターを掲示することによって薬剤師の顔が見えるようにし、どのような薬剤師がいるのかわかるようにしている。

### 「漢方エキス製剤の医薬品情報と問題点」—赤瀬先生御講演—

漢方薬は、刻み生薬、エキス顆粒などとして日常よくみられるようになり、医学教育、薬学教育のモデルコアカリキュラムのなかでも到達目標を掲げられるなど、現代医療において大きなウェイトを占めるようになってきている。それとともに、中国製ダイエット食品事件に代表されるように、

漢方薬に関して誤った知識がもたれているという現状もあり、正確な情報による適正使用が求められていることから、この分野における学問体系の確立が必要であると思われる。

### 現在の漢方に関する研究

臨床では臨床報告からEBMが確立される。基礎ではファーマコゲノミクスや動物実験により研究が行われている。

### 漢方の臨床薬学とは？

医薬品情報学、薬剤疫学、薬物動態学などを利用して漢方の効果を明らかにしていこうという動きはある。しかし、この分野における研究は遅れているのが現状であり、そのために漢方薬の服薬指導は難しいと考えられている。そしてその殆どは西洋薬との相互作用が問題となっていると考えられ、例えば、服用から効果発現までどのくらいかかるのか、副作用対策として1日1本バナナを食べるなどの誤った服薬指導はその現われである。また、医薬品情報の少なさ、医師の処方意図のわかりづらさなどさまざまな条件が背景にあることも否めない。

ちなみに、刻み生薬の鑑別をすると、錠剤鑑別とは異なり、かなりの時間を要する。さらに、外国産の生薬配合剤も存在することがあり、このような場合の鑑別は困難を極める。

### 漢方薬と西洋薬を一緒に服用してよいのか？

マイナスの作用として、併用する西洋薬の効果を増減させる場合や副作用の増強などがある。プラスの作用として塩酸イリノテカン処方時の副作用の軽減などがある。

塩酸イリノテカンは活性代謝物がグルクロン酸抱合体として排泄されるが、腸内のグルクロニダーゼにより再び活性本体となる。このことにより激しい下痢を生じる。この下痢を止めるためには①グルクロニダーゼの阻害剤の投与、②腸内細菌を殺菌する、③競合拮抗剤の投与があるが、実行可能な方法は競合拮抗剤の投与である。漢方の中にはグルクロン酸抱合体を多く含む黄芩、甘草などがありこれを含み、消化管機能を改善する漢方薬を投与することが考えられる。それに該当するのが半夏瀉心湯であり、東洋医学会で話題になり、盛んに研究されているものである。

また、現代人の証は古典とは異なる部分もあり、西洋薬

と漢方薬を同時に使った場合の効果に関する研究もなされている。

### 漢方薬と西洋薬の併用について

添付文書上、併用禁忌は併用しないこと、併用注意は、併用禁忌ではないものの併用に際して注意が必要ということであるが、併用注意に関しては過去に調査が行われ、麻黄含有漢方とキサンチン系の併用が多かったという結果であった。具体的には葛根湯とテオフィリンの併用が7割近くを占めていた。

なお、漢方エキス製剤は西洋薬との併用で処方されるのが殆どであり、これらの日常処方における併用の可否を見極めることが大切である。

### 薬物相互作用はなぜ発現するのか？

医薬品の薬効や副作用発現には著しい個人差が認められることがある。一般に薬効や副作用を発現するまでのプロセスは、1)薬物動態学的要因、2)薬力学的要因にわけられる。しかし、漢方薬は多成分系であるため、どのような薬物代謝関連分子によって代謝され、どのような標的分子と相互に作用しあうかなど、分子レベルではよく判っていない。ただ、様々な要因が薬効発現、薬物動態に影響を与え、人によって効き方が違うことがわかってきた。

### 併用注意の事例

甘草とグリチルリチン⇒同成分、甘草と利尿薬⇒同効、麻黄とエフェドリン⇒同成分、など、添付文書における記載は薬力学的相互作用のみである。このように西洋薬との相互作用は殆どが明らかになっていないのが現状である。例えば、西洋薬であるフロセミドの添付文書への甘草の記載は1999年からなされたが、グリチルリチンの添付文書においては、未だ記載がなされていない。同様に、エフェドリンの添付文書にも麻黄に関する記載はない。このように、記載されていないか、もしくは記載の時期に時間差があり、情報が一方通行になっている。従って、添付文書だけの情報では十分とは言えず、他の医薬品情報を駆使して「併用注意」を予測し、それに基づいた情報提供が必要になると考えられる。

例えば、ファモチジンと酸化マグネシウムが処方されたものの便通がなく、そのために下剤が追加されることがしばしば見られるが、このような場合、何故酸化マグネシウムの効果が発現されないのかを検証する必要がある。即ち、酸化マグネシウムは2段階の反応で作用を発揮するが、そのためには十分な胃酸が必要となる。しかし、ファモチジンが処方されていたことから、十分胃酸が存在せず、反応が不十分であった恐れがあり、このために酸化マグネシウムの効果が発揮されなかったとも考えられる。

このようなことから、まず、ファモチジンの作用発現時間と持続時間を調べてみる必要があるが、さらに、食事の影響により胃内 pH は上昇することから、酸化マグネシウムは食後に服用すべきではないと考えられることから、酸化マグネシウムの服用時間を変更させる必要があるのではないかという結論が得られる。この例では酸化マグネシウムを食直前に変更したが、予想通り酸化マグネシウムの効果が発現した。

このような情報は酸化マグネシウムの添付文書には記載されていないため、薬学の知識を応用した予測が必要となってくる。

### 漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例1 (図1)

花粉症で小青竜湯を服用中の患者で、咳が止まらないため、アストフィリンとメジコンが処方されていた。この場合、エフェドリンの含有量が問題となる。エフェドリンは、心悸亢進、頭痛、めまい等の副作用があり、これは人により常用量でも起こりうるため、投与されるエフェドリンの総含有量を調べる必要がある。

本症例の場合であるが、アストフィリン錠のエフェドリン含有量は10 mg/錠であり、1日6錠が処方されていたため、アストフィリンによるエフェドリンの1日摂取量は60 mgである。一方小青竜湯中のエフェドリン含有量は、インタビューホームによると、小青竜湯エキス顆粒9.0 gには麻黄3.0 g分含有されていることがわかる。日本薬局方の規定によると、全草のうち0.7%が総アルカロイドであるため、エキス顆粒中には21 mgの総アルカロイドが含まれていることが推測される。また、ある文献によると、総アルカロイドの70%がエフェドリンである。したがって14.7 mgがエフェドリンとなるが、総アルカロイド中のエフェドリン含量は文献により異なるため、それも考慮すると、アストフィリンと小青竜湯の合計エフェドリン量は74.7 mg/日~93.6 mg/日となる。この量が適切であるかどうかを吟味する必要があるが、塩酸エフェドリンの常用量は75

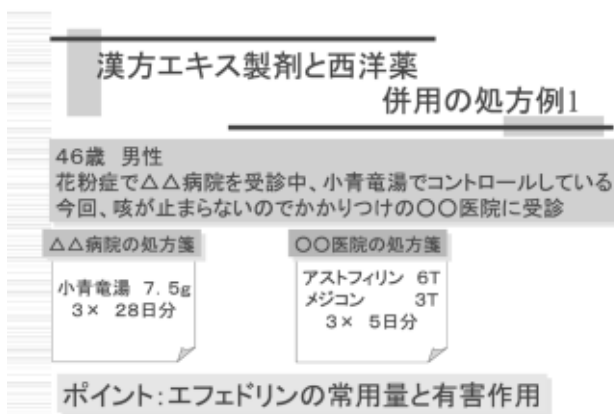


図1.

mg/日であることから、エフェドリンの量を多く見積もった場合、血圧上昇や動悸などの有害作用が発生する恐れがあり、アストフィリンの減量を考慮するよう医師に提言することが必要となる。

### 漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 2 (図 2)

バクシダール服用中に胃の調子が悪くなり、近所の薬局で安中散エキス顆粒を購入した症例。この処方例のポイントは安中散の組成と製法である。ニューキノロン系抗菌薬と金属カチオン含有製剤の同時服用により、難溶性のキレートが形成され、吸収阻害の起こることが知られている。安中散には牡蛎が含まれているが、牡蛎にはカルシウムが多く含まれている。カルシウムは、日本薬局方によると水に殆ど溶けないため、エキス顆粒中へのカルシウム移行は殆どないと考えられるが、刻み生薬の混合末製剤や、凍結乾燥製剤にはかなりの量のカルシウムを含有していることが推測され、ニューキノロン剤との併用には注意が必要がある。

このように、OTC の中には混合粉末製剤があるため、その製法には注意が必要である。

### 漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 3 (図 3)

関節リウマチで真武湯と加工附子末を服用中。食後に胃がもたれるようになりドラッグストアでガスターを購入、服用中の症例。ポイントはアルカロイドの体内動態である。

附子の主成分アコニチンは消化管内の pH が高いと吸収が促進され、逆に低いと吸収が遅延する。マウスにおける実験においても、胃内 pH がアルカリに傾くと中毒の発現率、死亡率が上昇するとの報告がある。よって、胃内 pH が中性～アルカリ性で附子アルカロイドの吸収が促進されることから胃内 pH をアルカリに傾ける因子は危険であり、ガスターの服用はその危険因子となりうる。

漢方薬の成分の吸収メカニズムと、それに影響を与える因子が西洋薬に存在するか否かを考える必要があり、その際

OTC にも注意する必要がある。

### 漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 4 (図 4)

鉄欠乏性貧血で鉄剤を処方されている患者で、倦怠感が続き他院で当帰芍薬散を処方された症例。ポイントはタンニンと鉄剤との併用である。

貧血に対する当帰芍薬散の効果を考えると、明らかな鉄欠乏の症状がある場合は併用すると更なる効果がありそうである。しかし、鉄剤は、添付文書にもある通りタンニン酸とキレートを形成し、鉄の吸収を阻害する恐れがある。かつては禁茶の服薬指導を行っていた時期もあったが反論もあり、結論には至っていない。そこで、緑茶と当帰芍薬散のタンニン量を比較した。緑茶コップ一杯を 1 日 3 回飲用すると 1 日のタンニン酸量は約 232.2 mg である。一方当帰芍薬散エキス顆粒 7.5 g に含まれるタンニンは、芍薬 4 g の内 1.74～4.01% であるので、69.6 mg～160.4 mg である。よって 1 日に摂取するタンニン量はお茶より少ないことになり、動物実験によっても併用効果が認められている。

他にもタンニンを含む生薬は桂皮、丁子、山茱萸、大黄などがあり、鉄剤と併用されている漢方薬の実態調査が必

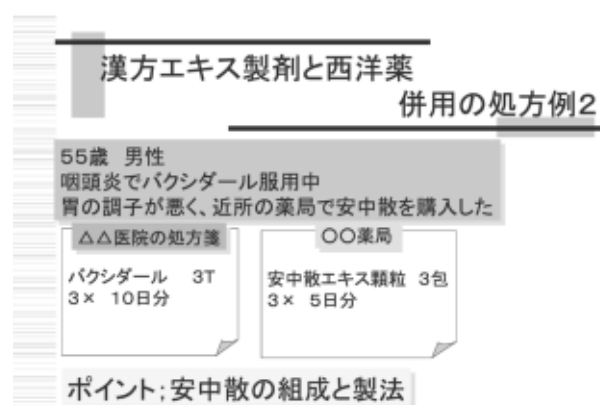


図 2 .

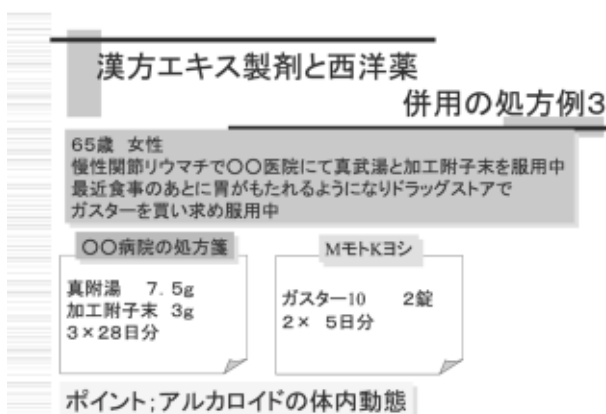


図 3 .

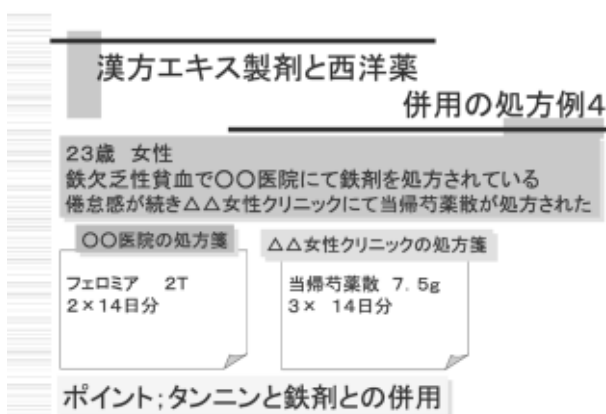


図 4 .

要である。西洋薬の吸収メカニズムと、それに影響を与える因子が漢方薬に存在するか否かを考えてみるのが重要である。

### 漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例5 (図5)

カルシウム拮抗薬を内服中の患者で、最近足腰の関節痛がひどくなり、他院で疎経活血湯が処方された症例。ポイントは漢方薬による薬物代謝酵素の阻害、または誘導である。

漢方薬、生薬が人における薬物代謝に影響を与えるか否かについては、文献的には多数報告されているが、実際の臨床になると殆ど報告されていない。これは漢方薬自身が複数成分の生薬のコンビネーションであり、それに西洋薬との併用を加味すると、組み合わせは無数にあるためである。この問題に先立ち、まず医薬品の体内動態に影響を与える成分について考えたい。

グレープフルーツジュースによるカルシウム拮抗薬の作用増強については1990年に報告されている。当初はフラボノイドのナリンジンが原因物質として疑われていたが、ナリンジン単独ではニソルジピンの代謝に影響を与えていなかったため、現在はグレープフルーツに含まれる薬物代謝酵素阻害物質としてフラノクマリン誘導体が考えられている。

そこで、漢方薬の原料となっている柑橘類を考えてみる必要がある。枳実は、ミカン科のダイダイ、ナツミカンまたは近縁植物の未熟果実をそのまま、もしくはそれを半分横切りにしたものである。グレープフルーツ中のフラノクマリンと、枳実中のフラノクマリンは構造が似ている。そこで枳実を多く含む大柴胡湯とニフェジピンのクロスオーバー法による試験を行った結果、ニフェジピンの血中濃度に有意な変化はなかった。ニカルジピンと四逆散の場合でも同様であった。よって枳実を含む漢方エキス製剤は、成人常用量ではジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の体内動態には影響しないと考えられる。しかし、最近の基礎

研究では、大柴胡湯はニフェジピンの血中濃度に影響を与える可能性が示唆されており、きめ細かなモニタリングが必要であろう。

疎経活血湯中にはCYP3A4を強力に阻害するセリ科植物、柑橘類、P-GP阻害作用のある生薬を含む。また、P糖蛋白を阻害する漢方薬としては甘草と大黃がある。大柴胡湯は大黃を、疎経活血湯は甘草を含むが、この両方を含むのが大黃甘草湯などである。

この分野は研究が遅れているため、当該分野における研究成果が望まれている。漢方薬が薬物代謝酵素にどのような影響を与えるのか、そしてその酵素で代謝される西洋薬の血中濃度に影響を与えるのかを考える必要がある。

以上のように漢方薬と西洋薬の情報を収集し、整理、再構築して理論上の予測を立て、必要ならば実験、検証を行うことによって臨床応用し、再評価していく必要があるだろう。

### ディスカッション

院内見学に関しては、衣笠病院勤務以外の参加者より、電子カルテの運用について、同病院でのホスピス活動に関してなどが質問された。

添付文書の記載内容の改善に関しては、直接メーカーに要望する必要があるだろうとの意見が出された。

漢方の製法についての質問では、溶媒によること、メーカーにより味も違うことから、成分自体がメーカーによっても変わってくる可能性があるのではないかと意見がでた。

今回のような情報はどのように入手したらよいかという質問については、現段階では詳細なデータベースがないため、学会報告などの一次文献のレベルから調べていくしかないだろうとのことであった。

また、系統的に勉強し、あるいは現場で働きながら漢方についてより深く学びたいものの学ぶ場所もなかなかないという意見も出た。

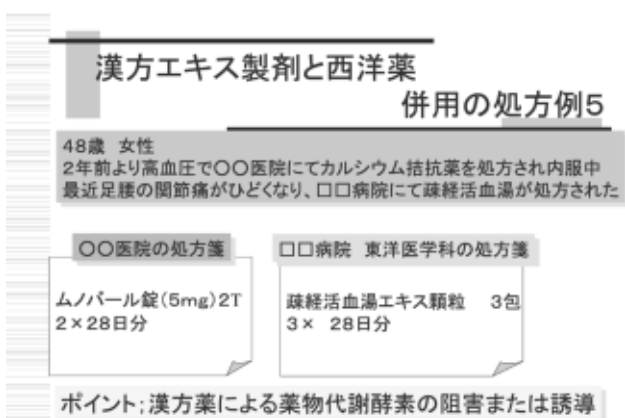


図5.

**JASDI-NET 委員会**

日本医薬品情報学会の若手会員が中心となって組織された勉強会で、2000年6月に第1回開催以来、定期的に(原則として4ヶ月に1回)開催している。「リスクマネジメントと医薬品情報」、「本音で語る市販後調査」など、毎回異なるテーマを定め、それに関係する講師を招聘し、あるいは会員自らが演者となって基調講演を行い、その後出席者によるディスカッションを行っている。本会はこのディスカッションに重点を置いており、毎回活発な議論、意見交換がなされている。問い合わせは議長(土屋)までメールにて(phdoya@smile.ocn.ne.jp)。