

## 漢方エキス剤併用時の生薬重複について

漢方薬のエキス剤で、二種類以上の方剤が 1 日分として処方される場合があります。煎じ薬の場合は合方と呼んで、同時投与される場合には通常、重複する生薬の 1 日量の多い方に統一されます。

しかし、エキス剤が同時投与される場合は、個々の方剤の重複する生薬エキスを抜けないため、どうしても重複投与せざるを得ない事になります。

ある薬局で、そのようなエキス剤が同時投与された場合の疑義照会をする重複量のポイントなどはあるのか、あれば教えてほしいという質問がありました。

そこで、重複で特に問題となりそうな生薬として、甘草、麻黄、附子の三種類を取り上げて考察してみました。私自身の経験、和漢薬を扱う薬局、そして製薬メーカーのツムラの MR さんからの情報を加味してのいくつかの提案という形になります。

生薬はロット間でも主要となる成分の含有量に差が出てきますので、画一的に合わせて何 g になったら疑義照会すべしという基準は設定しにくいと思います。従って、おおよその判断材料という事で見て下さい。

### 甘草

～副作用報告などによる情報は豊富である。

#### ①重複による有害作用

偽アルドステロン症が最も重要。初期症状として、手足のしびれ、ツッパリ感、こわばり、こむら返り、顔や手足のむくみ等。徐々に手足の筋肉痛が進行し、血圧上昇も見られる。

さらに、起立・歩行困難、意識消失、低カリウム血症による腎尿細管機能障害からの多尿。便秘やイレウスが生じる場合もある。

#### ②厚生省の重篤副作用疾患別対応マニュアルからみる偽アルドステロン症の概要（平成 18 年）

- 男女比では 1 : 2 で女性が多い。
- 全体の 80% が 50~80 歳代での発症となっている。さらに低身長、低体重など体表面積の小さい人や高齢者に発症しやすい。
- 発症期間は 10 日以内~数年と幅は広いが、40% が 3 カ月以内の発症となっている。
- 副作用の発現量は初期の報告例では、大量投与例が多かったが、最近では 1 日甘草 1~2 g 程度やグリチルリチンとして 1 日 150 mg の製剤でも報告例がある。
- 原因物質は甘草に含まれるグリチルリチン酸(グリチルリチン)の代謝物グリチルレチンである。
- 甘草 1 g 当たり約 40 mg のグリチルリチンが含まれる（厚生省昭和 53 年；薬発第 158 号）。
- 一般用医薬品(OTC 薬)におけるグリチルリチン量の含有量は 1 日量として 200 mg、甘草として 5 g を超えないこととなっている（厚生省昭和 53 年；薬発第 158 号）。

#### ③甘草成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて

1 案：甘草を含むエキス剤が 2 剤以上重複した場合には疑義照会をする。

「理由：1日量甘草1～2g程度でも偽アルドステロン症発症事例があるため」

**2案：併用した場合(グリチルリチン配合錠も含む)に1日量として甘草の量が5g(グリチルリチンとして200mg)を越す時に疑義照会をする。**

「理由：一般医薬品における甘草の含有量の上限が5g未満(グリチルリチンとして200mg)となっているため。また(株)ツムラもこのポイントを推奨している」

**3案：施設独自の上限設定を設ける。但し2案の上限量を越えない。**

「理由：各施設での副作用報告例などを根拠にした方が妥当な場合もあると思われるため」

## 麻 黄

→特に厚労省の重大な副作用の項目にはない

### ①重複による有害作用

主成分であるエフェドリンによる薬理作用の過剰効果。エフェドリンは交感神経刺激作用を持ち、 $\alpha$ 受容体刺激作用および $\beta$ 受容体刺激作用を持つ。過剰効果(副作用)としては心悸亢進(心臓がドキドキする)、血圧上昇、頭痛、手指の震え、発汗、排尿困難、不安・幻覚などが報告されている。

### ②麻黄の特徴

- 麻黄の主なアルカロイドはエフェドリンの他に光学異性体のプソイドエフェドリンがある。
- プソイドエフェドリンはエフェドリンと比べて、血圧上昇・心拍数増加・中枢作用は弱く、気管支拡張作用は同等、抗炎症作用や利尿作用は強いとされる。中麻黄と呼ばれる生薬はプソイドエフェドリンの含量が高いとされる。
- 麻黄に含まれるエフェドリン量は、報告により様々である(それだけ製品間に差がある)。以下の二つの文献の麻黄3g当りのエフェドリンおよびプソイドエフェドリンの含量を示す。
  - 1) 田中ら; Natural Medicines, 49:418~424, 1995
  - 2) 矢船ら; 日本東洋医学雑誌, 43:275~283, 1992

文献番号	エフェドリン+プソイドエフェドリン	エフェドリン
1)	26.4~48mg	18.48~33.6mg
2)	21.22mg	15.54mg

- 麻黄1g当りに含まれるエフェドリンとプソイドエフェドリン含量を二つの文献から求めると、
  - エフェドリン+プソイドエフェドリン → 7.1~16.0mg
  - エフェドリン → 5.2~11.2mg
- エフェドリンの常用量は1回12.5~25mgを1日1~3回であるため内服の上限量は75mgと設定できます。二つのアルカロイドを指標にすると(1g当たり7.1~16.0mg)、
  - エフェドリン上限75mg ⇨ 麻黄4.7~10.6g となります。
  - 麻黄湯の麻黄含有量は5gなので、麻黄湯でエフェドリン量としては上限と考えられる。
- 麻黄の含量は、特に咳止めや炎症を抑えるエキス剤には4g以上配合される傾向があり、その他は1g程度である。

### ③麻黄成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて

**1案：併用された場合は必ず疑義照会をする。**

「理由；併用時は、どちらかのエキス剤の麻黄含量の倍以上になるので、心臓への負担も考慮して疑義照会をする。また㈱ツムラもこのポイントを推奨している」

**2案：麻黄として1日5gを超える場合は疑義照会をする。**

「理由；漢方エキス剤の中で麻黄湯の麻黄含量が最大量となり、その量が5gであることから」

**3案：施設独自の上限設定を設ける。但し2案の上限量を超えない。**

「理由；各施設での副作用報告例などを根拠にした方が妥当な場合もあると思われるため」

**4案：OTC薬や他のエフェドリン製剤との重複時への対応**

1)麻黄1g当り、二種のアルカロイド最大量16mgを基準として、OTC薬等とのエフェドリン量の合計が75mgを超えた場合は疑義照会をする。

2)麻黄1g当り、エフェドリンの最大量11.2mgを基準として、OTC薬等とのエフェドリン量の合計が75mgを超えた場合は疑義照会をする。

## 附 子

→ 特に厚労省の重大な副作用の項目には無い。

### ①重複による有害作用

心悸亢進、のぼせ、舌や口の周りのしびれ、悪心など

### ②ブシ末の特徴

○原料となるトリカブトが有するアルカロイド(アコニチンやメサコニチン等)が有毒物質であるため重複には注意が必要であるが、毒性を減じる処置(修治)をされているため重複による増量でも有害作用の発現は稀とされている。

○日本薬局方では附子の三つの処理方法が紹介されている。

(1)ブシ末1：トリカブトの塊根を原料として、アルカロイドのアコニチンやメサコニチンの毒性を減じるため、高圧蒸気処理をして弱毒化したもの。これらの処理によって毒性は千分の一程度になる。ベンゾイルアコニン(アコニチンの加水分解物)として0.7~1.5%含む。【製品】加工ブシ末「三和生薬」、ブシ末調剤用「ツムラ」などがある。

(2)ブシ末2：同様の原料を、食塩、岩塩または塩化カルシウムの水溶液に浸漬した後、加熱又は高圧蒸気処理により加工する。ベンゾイルアコニンとして0.1~0.6%含む。

【製品】炮附子末「小太郎」

(3)ブシ末3：同様の原料を、食塩の水溶液に浸漬した後、水酸化カルシウムを塗布することにより加工。ベンゾイルアコニンとして0.5~0.9%含む。

【製品】市販製品としては見つけられませんでした。

○附子を含むエキス剤は上記加工されたブシ末を1日量として0.5~1g含む。エキス剤のブシ末は他の生薬と一緒に更に煎じた物を乾燥させているため含有されるアコニチン類は更に減量される。

○加工ブシ末「三和生薬」の1日量は0.5~1.5gで、他のエキス剤と配合して用いるとある。

○臨床に用いられる修治ブシ末の1日量は1.5~10gと大量に用いられる場合もあるが、ほとんど副作用も見られないか、減量して継続できる場合が多い(大関;痛みと漢方;16, 49~51, 2006)。

### ③附子成分が重複した場合の疑義照会ポイントについて

**1案：附子を含むエキス剤が重複した場合にはすべて疑義照会をする。**

「理由；減弱されているとは言え、ブシの毒性を最重点に考える」

2案：重複した場合の附子の量が1日1gを超えた場合には疑義照会をする。

「理由；エキス剤単品の附子量の多いもので1日1gであることから。㈱ツムラでは漢方使用経験の薄い薬局であれば、この方法を推奨している」

3案：重複した場合の附子の1日量が1.5gを超えた場合に疑義照会をする。

「理由；修治ブシの上限常用量が1日1.5gであることから」

4案：二種類併用まではブシの量に関わらず疑義照会しない。三種類併用や二種類併用に加工ブシ末が追加になった場合には疑義照会をする。

「理由；重複しても修治ブシの場合は副作用の発現は少ないため、ある程度までは許容する」

5案：附子を含むエキス剤と加工ブシ末が併用された場合への対応

- 1)加工ブシの量に係わらず、併用されたことに対して疑義照会をする。
- 2)加工ブシとエキス剤に含まれるブシの総和が1.5gを超えた場合に疑義照会をする。
- 3)敢えてブシ入りエキスに加工ブシ末を追加しているのには意味があると考えて、加工ブシの量がその常用量の上限である1.5gを超えた場合に疑義照会をする。

## まとめ

併用例として最も多いのは甘草の重複例です。麻黄の重複になると機会はぐんと減ってきますし、附子の場合であれば更に少なくなると思われれます。その中で、いくつかの提案を生薬別に行ってみました。これでなければなりませんという決定的なものはないかなという印象はあります。

エキス剤の常用量であっても起こるのが副作用ですから、重複された場合は危険性が増加するのは当たり前の話です。だから、重複したら疑義照会すると決めても良いでしょう。ある程度まで生薬含有量に上限枠があるのであれば、そこを超えたら疑義照会するというのも良いとも思われれます。

いずれの場合であっても、量が多くなるのは確かなことですから、しっかりと副作用をモニターしていく必要があります。

漢方薬だから安全だとか、漢方薬だから大丈夫だろうという安易な気持ちを持って対応はされないようにと思う次第です。

以上