

医療用漢方エキス製剤投与後の血漿中指標成分濃度を指標とした投与スケジュールの改善

— 分割投与回数の影響 —

北海道薬科大学 薬物治療学研究室

猪 爪 信 夫

I はじめに

医療用漢方エキス製剤（以下漢方エキス製剤と略す）の添付文書に記載された用法・用量は、1日量を分2～3回、食前または食間投与であるが、1日3回とした投与方法が一般的に認知されている。しかし、最近の医薬品は服薬コンプライアンスの向上を目指し、1日2回投与が多くなってきている。これらの医薬品と漢方エキス製剤を併用する患者では、漢方エキス製剤の服薬方法をそのまま継続すると、複雑な投与方法となり、服薬コンプライアンスの低下を招きかねない。そこで、漢方エキス製剤の1日投与量を2分割して併用薬とともに服用した場合を想定し、その代表的な指標成分の血漿中濃度を指標として、1日3回投与時と比較した場合の有効性と安全性について考察した。

II 方 法

血漿中濃度測定の指標成分としては、その薬理作用がよく知られているエフェドリンをとり上げ、エフェドリン含有漢方処方である葛根湯服用時の例で検討した。

葛根湯エキス細粒5.0gを健康成人8名に空腹時投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移は、本谷ら¹⁾が報告した図1のデータを用いた。一方、*dl*-塩酸エフェドリン50mgあるいは *l*-塩酸エフェドリン24mgを健康成人1名に投与後

の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移は、Midhara²⁾が報告した図2のデータを用いた。Midharaらの報告には食事の有無についての記載はなかった。

各血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移データは、1コンパートメント経口投与モデルに適合するとして、非線形最小自乗法を用いて吸収速度定数 (k_a)、除去速度定数 (k_{el}) を推定した。分布容積 (V_d) に関しては、投与量 (D) と経口投与時の吸収率 (f) との複合定数 (Df/V_d) として推定した。

葛根湯エキス細粒投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移より得られるこれらのパラメータは個人別に推定し、平均値と標準誤差を求めた。一方、塩酸エフェドリン投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移は、*dl*体50mgと *l*体24mg投与時のデータが1例ずつであるため、非線形最小自乗法により得られたパラメータを投与量により補正し、平均値を算出した。その際には、エフェドリンの体内動態に *d*体と *l*体間の相互作用はなく、*dl*-塩酸エフェドリン50mg投与までの投与量範囲における *l*-エフェドリンの体内動態は線形であり、吸収率が一定であると仮定した。

次に単回投与時のデータを解析して得られた薬物動態パラメータより、葛根湯エキス細粒を1日量として7.5g、8時、13時、20時の1日3回に分割した場合、あるいは8時、20時の1日

図1 健康成人8名に葛根湯エキス細粒5.0g(2包)を空腹時に投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移, 平均値±標準誤差¹⁾

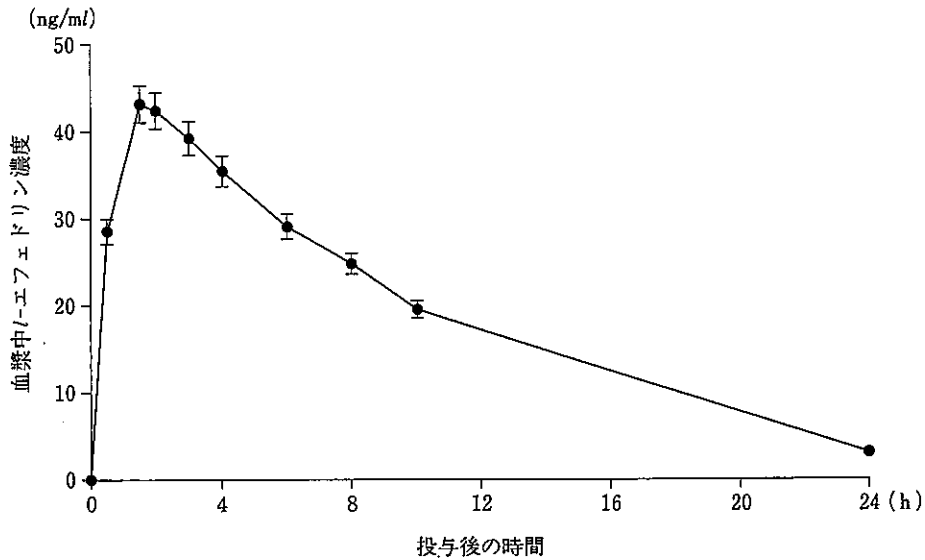
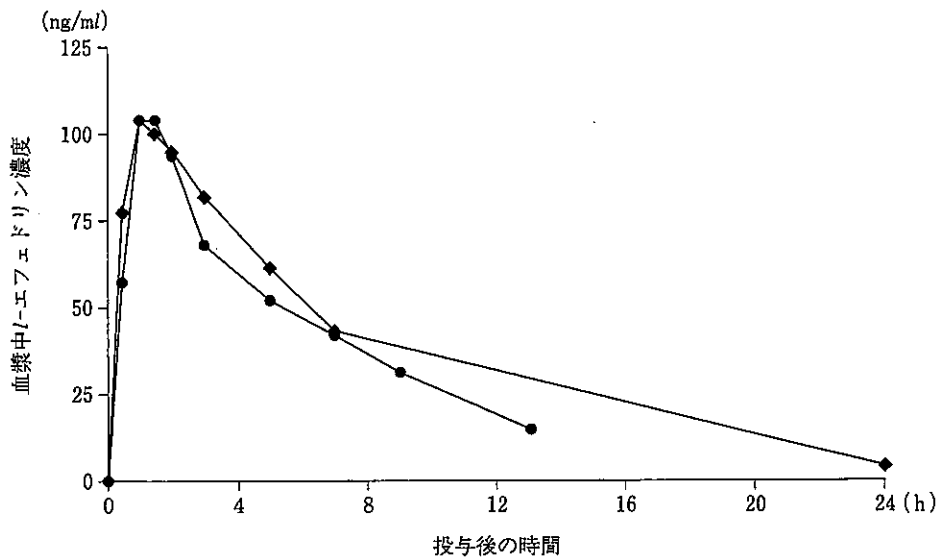


図2 各1名の健康成人に *dl*-塩酸エフェドリン50mg (◆) または *l*-塩酸エフェドリン24mg (●) 投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度の推移²⁾³⁾



2回, すなわち12時間毎に分割した場合の定常状態における血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移を求めた。その際には, *l*-エフェドリンの体内動態に日内変動はないと仮定した。

塩酸エフェドリンの添付文書には, 1回12.5~25mgを1日1~3回投与が用法・用量として記載されており, 1錠中に25mgの塩酸エフェドリン(*l*体)を含有する錠剤が使用されていることから, 塩酸エフェドリンを1日量

として75mg, 8時, 13時, 20時の3回に1日量を分割投与した場合, あるいは8時, 20時の2回に分割した場合の定常状態における血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移を求めた。

III 結 果

葛根湯エキス細粒および塩酸エフェドリンを投与後の除去半減期はそれぞれ, 5.96 ± 0.28 h (標準誤差, 以下同様) および4.26hと推定され

図3 健康成人8名の単回投与時のデータから計算された葛根湯エキス細粒7.5g (3包)を1日量として投与開始48時間までの血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移, 平均値±標準誤差

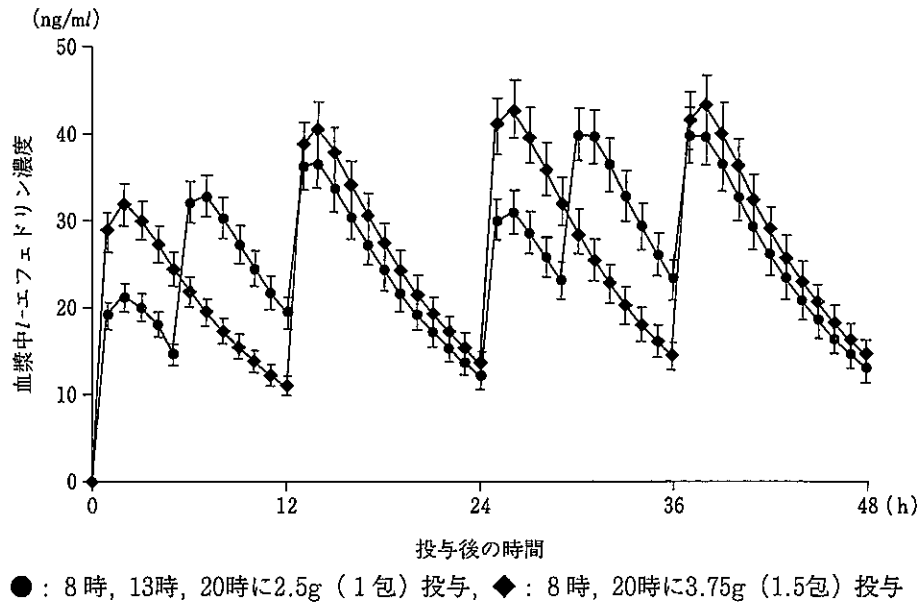
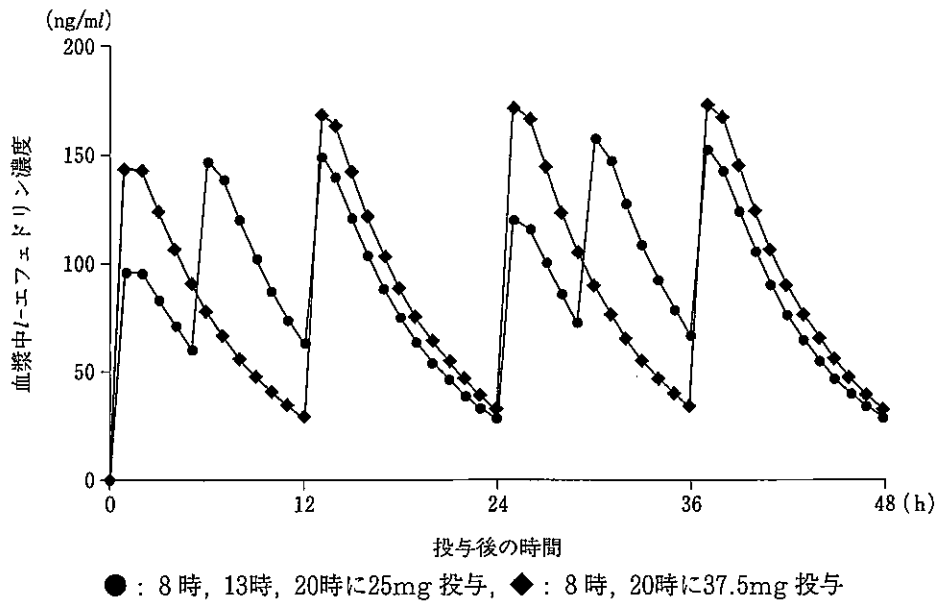


図4 エフェドリン単回投与時の血漿濃度推移データから計算された塩酸エフェドリン75mgを1日量として投与開始48時間までの血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移



た。したがって, 投与開始48時間以後には定常状態に達していると考えられた。

葛根湯エキス細粒を5.0g 投与後の血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移より得られた薬物動態パラメータを基に投与開始48時間後までにおける血漿中 *l*-エフェドリン濃度推移の1時間毎の推定値を図3に示した。1日3回8時, 13時,

20時と, 食事の時間に合わせた投与を行った場合, 1日における最高血漿中濃度は昼の投与1時間後となり, その平均濃度は $40.3 \pm 3.2 \text{ ng/ml}$ と計算された。この場合の最低血漿中濃度は, 朝の服薬直前であり, その平均濃度は $13.2 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ である。一方, 1日2回8時, 20時の朝・夕投与では, 12時間間隔での投与となるため,

最高血漿中濃度は、10時と22時の2回であり、その平均濃度は、 $43.4 \pm 3.5 \text{ ng/ml}$ である。また、この場合の最低血漿中濃度も朝・夕の服薬直前であり、その平均濃度は $14.5 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ である。1日3回投与時と1日2回投与時における最高血漿中濃度と最低血漿中濃度は、危険率5%において有意差がない結果となった。

1日量として75mgの塩酸エフェドリンを葛根湯と同じように分割投与した時の1時間毎の血漿中*l*-エフェドリン濃度推移を図4に示した。1日3回投与、2回投与時の最高血漿中濃度と最低血漿中濃度はそれぞれ、 158 ng/ml と 28.9 ng/ml 、 173 ng/ml と 33.8 ng/ml であり、葛根湯エキス細粒を1日量として3包(7.5g)投与した場合と比較して最高血漿中濃度は3倍以上であった。

IV 考 察

投与方法として1日2回投与とした医薬品が多くなってきている。葛根湯に代表される漢方エキス製剤を1日2回投与とすることにより服薬コンプライアンスを向上させるためには、一方で臨床効果と副作用の発現頻度を検討しておくことが必須である。漢方薬は多成分系であり、その臨床効果を配合生薬の含有成分と関連づけるのは困難であるが、麻黄配合漢方処方³⁾の臨床効果と麻黄水性エキスの薬理作用との間には密接な相関がみられ、麻黄の主成分であるエフェドリン類の薬理作用に類似するといわれている⁴⁾。本稿では、これまでに報告されている断片的なデータではあるが、葛根湯エキス細粒の1日量を2分割投与しても、代表的な薬効成分である*l*-エフェドリンの血漿中濃度を臨床効果の指標として考えた場合、その体内動態からは、従来行われている1日3回投与時と同等な

臨床効果の発現を期待できると推定された。

また、血漿中*l*-エフェドリン濃度を副作用の指標として考えた場合、葛根湯を1日量として7.5g投与後の血漿中*l*-エフェドリン濃度の最高値は、塩酸エフェドリン75mgを1日量として投与後の血漿中*l*-エフェドリン濃度の1/3以下である。したがって、塩酸エフェドリン75mgを1日量として投与後に報告されている副作用の中で、血漿中濃度と相関する副作用の発現率を上回るとは考えにくい。

漢方エキス製剤は含有する薬効成分の偏差も臨床効果を評価する際に重要な要因である。今回は葛根湯エキス細粒を例として考察を加えたが、今後それぞれの漢方エキス製剤において体内動態と臨床効果の線形性を確認するとともに、服薬時の食事の影響などについての詳細な検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) 本谷宣彦, 今田崇子, 中野政宏, 田島 滋: 葛根湯エキス細粒の健常人を対象とした臨床薬理試験—サーモトレーサーによる検討—, *Prog. Med.* 20, 121~129, 2000.
- 2) Midha, K. K., Hubbard, J. W., Cooper, J. K., Mackonka, C.: Stereospecific radioimmunoassays for *l*-ephedrine and *d*-ephedrine in human plasma, *J. Pharmaceut. Sci.* 72, 736~739, 1983.
- 3) Midha, K. K., Cooper, J. K., McGilveray, I. J.: Simple and specific electron-capture GLC assay for plasma and urine ephedrine concentrations following single doses, *J. Pharmaceut. Sci.* 68, 557~560, 1979.
- 4) 原田正敏: 麻黄の薬理, 現代東洋医学 1 (2) 34~39, 1980.