

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

漢方製剤

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)

TSUMURA Shosaikoto Extract Granules for Ethical Use



剤形	顆粒剤																
規格・含量	<p>本品7.5g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス4.5gを含有する。</p> <table border="0"> <tr> <td>日局サイコ</td> <td>7.0g</td> <td>日局ニンジン</td> <td>3.0g</td> </tr> <tr> <td>日局ハンゲ</td> <td>5.0g</td> <td>日局カンゾウ</td> <td>2.0g</td> </tr> <tr> <td>日局オウゴン</td> <td>3.0g</td> <td>日局ショウキョウ</td> <td>1.0g</td> </tr> <tr> <td>日局タイソウ</td> <td>3.0g</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	日局サイコ	7.0g	日局ニンジン	3.0g	日局ハンゲ	5.0g	日局カンゾウ	2.0g	日局オウゴン	3.0g	日局ショウキョウ	1.0g	日局タイソウ	3.0g		
日局サイコ	7.0g	日局ニンジン	3.0g														
日局ハンゲ	5.0g	日局カンゾウ	2.0g														
日局オウゴン	3.0g	日局ショウキョウ	1.0g														
日局タイソウ	3.0g																
一般名(処方名)	小柴胡湯																
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<p>製造販売承認年月日：昭和61年5月7日 薬価基準収載年月日：昭和61年10月30日 発売年月日：昭和61年10月30日</p>																
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 株式会社ツムラ																
医薬情報担当者の 連絡先																	
問い合わせ窓口	<p>株式会社ツムラ お客様相談窓口 TEL 0120-329-970 FAX 03-5574-6610 医療関係者向けホームページ http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm</p>																

本IFは2014年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IF利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	
(1)和名	2
(2)洋名	2
(3)名称の由来	2
2. 一般名	
(1)和名(命名法)	2
(2)洋名(命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	
(1)外観・性状	4
(2)溶解性	4
(3)吸湿性	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5)酸塩基解離定数	4
(6)分配係数	4
(7)その他の主な示性値	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	
(1)剤形の区別及び性状	6
(2)製剤の物性	6
(3)識別コード	6
(4)pH、浸透圧比、粘度、無菌の旨及び安定なpH域等	6
2. 製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量	6
(2)添加物	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	6

4 . 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	8
5 . 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6 . 溶出試験.....	8
7 . 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
8 . 製剤中の有効成分の定量法.....	9
9 . 容器の材質.....	10
10 . その他.....	11

V. 治療に関する項目

1 . 効能又は効果.....	12
2 . 用法及び用量.....	12
3 . 臨床成績	
(1)臨床効果.....	12
(2)臨床薬理試験：忍容性試験.....	17
(3)探索的試験：用量反応探索試験.....	17
(4)検証的試験	
1)無作為化平行用量反応試験.....	17
2)比較試験.....	17
3)安全性試験.....	17
4)患者・病態別試験.....	17
(5)治療的使用	
1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験.....	17
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要.....	17

VI. 薬効薬理に関する項目

1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	18
2 . 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序.....	18
(2)薬効を裏付ける試験成績.....	19

VII. 薬物動態に関する項目

1 . 血中濃度の推移・測定法	
(1)治療上有効な血中濃度.....	21
(2)最高血中濃度到達時間.....	21
(3)通常用量での血中濃度.....	21
(4)中毒症状を発現する血中濃度.....	24
2 . 薬物速度論的パラメータ	
(1)吸収速度定数.....	25
(2)バイオアベイラビリティ.....	25
(3)消失速度定数.....	25
(4)クリアランス.....	25
(5)分布容積.....	25

(6)血漿蛋白結合率	25
3. 吸収	25
4. 分布	
(1)血液－脳関門通過性	25
(2)胎児への移行性	25
(3)乳汁中への移行性	25
(4)髄液への移行性	25
(5)その他の組織への移行性	25
5. 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	26
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27
(3)初回通過効果の有無及びその割合	27
(4)代謝物の活性の有無及び比率	27
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	27
6. 排泄	
(1)排泄部位	28
(2)排泄率	28
(3)排泄速度	28
7. 透析等による除去率	
(1)腹膜透析	28
(2)血液透析	28
(3)直接血液灌流	28

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
7. 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	31
(2)併用注意とその理由	31
8. 副作用	
(1)副作用の概要	32
1)重大な副作用と初期症状	32
2)その他の副作用	33
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	34
(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	35
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	35
9. 高齢者への投与	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35

11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	35
15. その他の注意	36
16. その他	36
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	37
2. 毒性	
(1)単回投与毒性試験	38
(2)反復投与毒性試験	38
(3)生殖発生毒性試験	38
(4)その他の特殊毒性	38
X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	40
2. 貯法・保存条件	40
3. 薬剤取扱い上の注意点	40
4. 承認条件	40
5. 包装	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	41
9. 薬価基準収載年月日	41
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
12. 再審査期間	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意	41
XI. 文献	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	
主な外国での発売状況	44
XIII. 備考	
その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、漢方の古典（傷寒論、金匱要略）に記載されている薬方（小柴胡湯）をツムラ独自の乾式造粒法により服用しやすい顆粒剤として製剤化し、これを「厚生省薬務局薬審2第120号通知（S.60.5.31付）」に基づき製造承認申請し、承認された医療用漢方エキス製剤「ツムラ小柴胡湯エキス顆粒（医療用）」である。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1)本剤は7種類の生薬（サイコ、ハンゲ、オウゴン、タイソウ、ニンジン、カンゾウ、ショウキョウ）を水のみで煎出し、噴霧乾燥法により製した乾燥エキスを、有機溶媒や水を一切使用しないツムラ独自の乾式造粒法により顆粒剤とした漢方エキス製剤である。
- (2)効能又は効果は、以下のとおりである。
 1. 体力中等度で上腹部がはって苦しく、舌苔を生じ、口中不快、食欲不振、時により微熱、悪心などのあるものの次の諸症：
諸種の急性熱性病、肺炎、気管支炎、気管支喘息、感冒、リンパ腺炎、慢性胃腸障害、産後回復不全
 2. 慢性肝炎における肝機能障害の改善
- (3)薬効薬理試験で、肝障害抑制作用、肝血流量低下抑制作用、肝再生促進作用、肝線維化抑制作用、免疫調整作用、免疫複合体除去作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、胃粘膜障害に対する作用及び胃酸・ペプシンの分泌抑制作用が確認されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒（医療用）

(2)洋名

TSUMURA Shosaikoto Extract Granules for Ethical Use

(3)名称の由来

ツムラ

株式会社ツムラの商号

小柴胡湯

本方は、7種類の生薬より構成されており柴胡を主薬としている。同様に柴胡を主薬として8種類の生薬より構成されている大柴胡湯があり名称に大小の違いがある。一般に症状が「激しいか緩和か」、「実証か虚証か」により相対する処方にも大小の名が冠されており、小柴胡湯が大柴胡湯よりも症状が緩和で虚証の傾向の者に用いられることを表している。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

小柴胡湯

(2)洋名（命名法）

shosaikoto

3. 構造式又は示性式

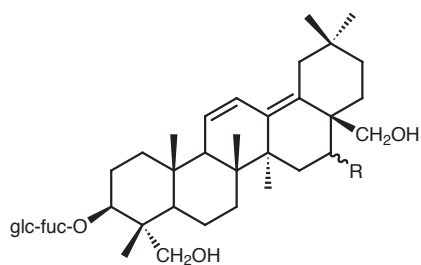
[参考]

7種類の生薬を一定の割合で配合したものを抽出して得たエキス製剤で、サイコ由来のサイコサポニン類 (b_1 、 b_2)、オウゴン由来のバイカリン、ニンジン由来のギンセノシド類 (Rb_1 、 Rg_1)、カンゾウ由来のグリチルリチン酸、ショウキョウ由来の[6]-ショウガオール等が含有される。その代表的な成分の構造式を以下に示す。

fuc= fucose

glc A = glucuronic acid

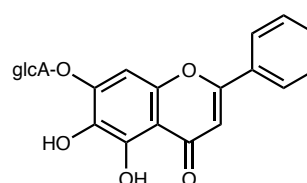
glc = glucose



saikosaponin b_1 : R = β -OH

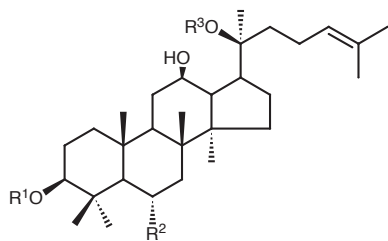
saikosaponin b_2 : R = α -OH

(サイコ)



baicalin

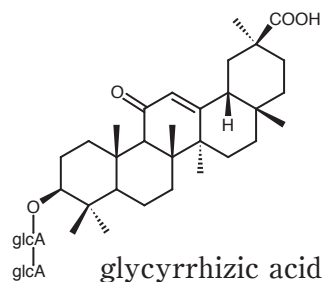
(オウゴン)



ginsenoside Rb₁ : R¹=glc-glc, R²=H, R³=glc-glc

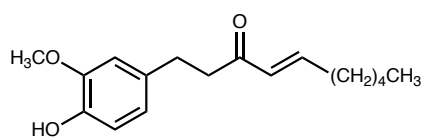
ginsenoside Rg₁ : R¹=H, R²=O-glc, R³=glc

(ニンジン)



glycyrrhizic acid

(カンゾウ)



[6]-shogaol

(ショウキョウ)

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 TJ-9

7. CAS登録番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

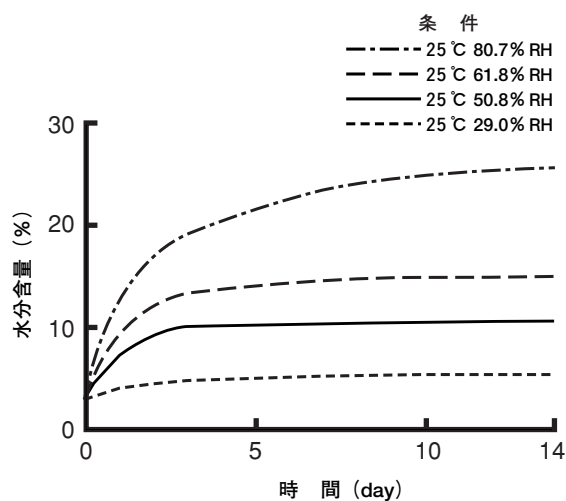
淡褐色～黒灰褐色の粉末で、わずかににおいがあり、味は初めやや甘く、後にやや辛く、苦い。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

臨界相対湿度は特定できない。参考のため、吸湿曲線を示す。



エキス粉末の吸湿曲線

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

3. 有効成分の各種条件下における安定性

吸湿性が高い。 [「III. 2. (3)吸湿性」を参照すること。]

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「小柴胡湯エキス」に準拠する。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方「小柴胡湯エキス」に準拠する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤形	性状		
	色	におい	味
顆粒剤	淡黄褐色	特異なにおい	わずかに甘い

(2) 製剤の物性

顆粒の安息角、分散度等

見掛密度 (g/mL)		安息角 (度)	分散度 (%)
ゆるみ	固め		
約0.63	約0.71	約30	約5.1

パウダーテスターによる (25℃ 50% RH)

(3) 識別コード

ツムラ/9

(4) pH、浸透圧比、粘度、無菌の旨及び安定なpH域等

[溶液のpH]

本品2.5gに水50mLを加えてかき混ぜた液のpHは約5.3である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

本品7.5g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス4.5gを含有する。

日局サイコ	7.0g	日局ニンジン	3.0g
日局ハンゲ	5.0g	日局カンゾウ	2.0g
日局オウゴン	3.0g	日局ショウキョウ	1.0g
日局タイソウ	3.0g		

(2) 添加物

添加物として、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、薬添規ショ糖脂肪酸エステルを含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 製剤の性状・含量規格成分等の変化

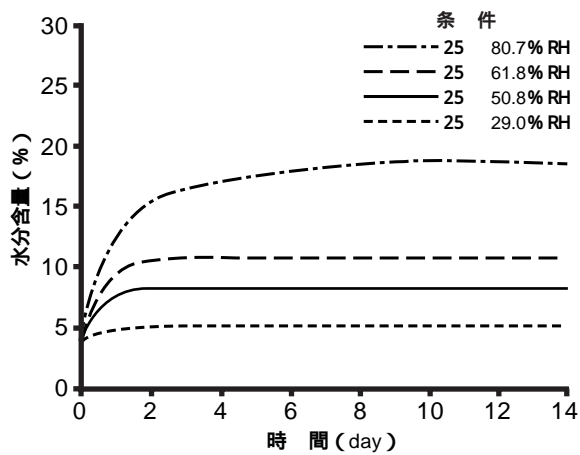
保存形態	保存条件	結果*
アルミ分包	室温5ヵ年	変化なし
ポリエチレンボトル	室温5ヵ年	変化なし

*項目 (性状、確認試験、含量規格成分の定量値、製剤試験等)

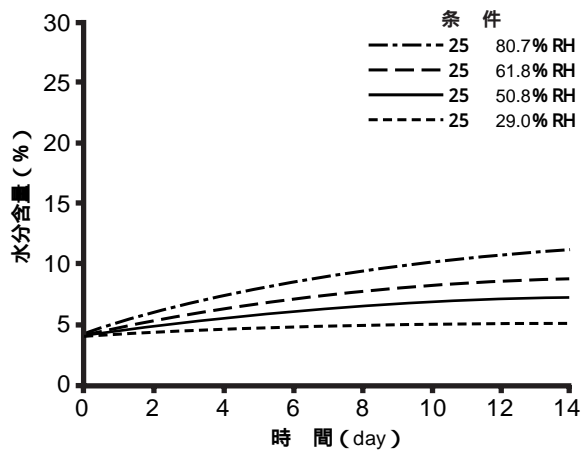
(2 製剤の外観の変化 (開封後))

保存形態	保存条件	結果
未包装	25 81%RH 1日	ケーキング
	25 62%RH 1日	ケーキング
	25 51%RH 2日	ケーキング
	25 29%RH 14日	変化なし
グラシン紙	25 81%RH 7日	ケーキング
	25 62%RH 10日	ケーキング
	25 51%RH 14日	変色
	25 29%RH 14日	変化なし

1) 未包装状態におけるエキス顆粒の吸湿曲線



2) グラシン紙分包の吸湿曲線



4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物、分解物の特定はできない。

6. 溶出試験

本品中の含量規格成分溶出挙動の測定結果を以下に示す。

なお、溶出率は製剤一回服用量中の含量規格成分含量の測定値を100%とした。

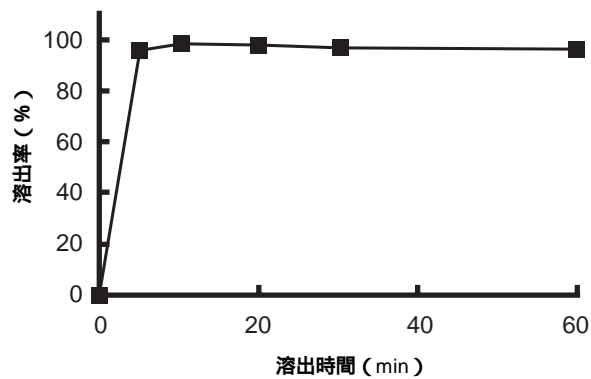
試験方法：日本薬局方「溶出試験法（パドル法）」による。

条件 試験サンプル量：2.5g

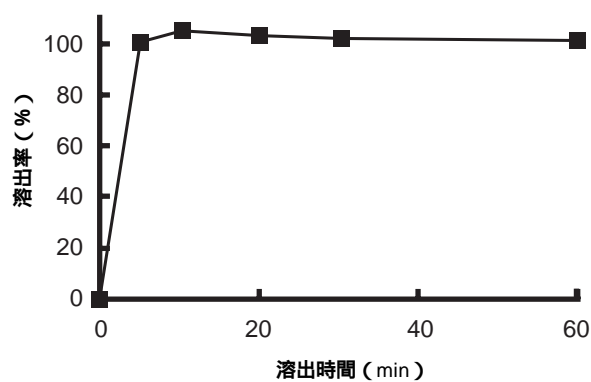
回転速度：100rpm

試験液：精製水

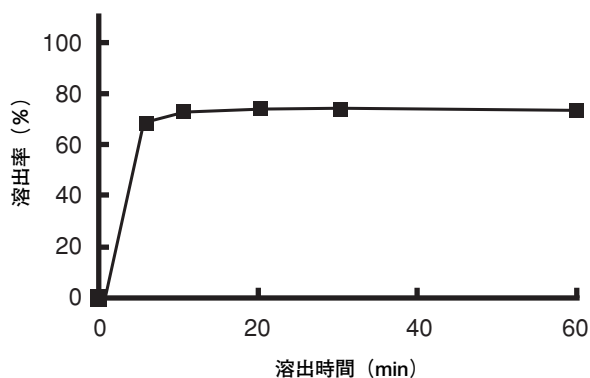
(1) グリチルリチン酸の溶出挙動



(2) バイカリンの溶出挙動



(3)サイコサポニン_{b2}の溶出挙動



7. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)サイコ

薄層クロマトグラフィーにより「サイコ」由来のスポットを確認する。

(2)オウゴン

薄層クロマトグラフィーにより「オウゴン」由来のスポットを確認する。

(3)ニンジン

薄層クロマトグラフィーにより「ニンジン」由来のスポットを確認する。

(4)カンゾウ

薄層クロマトグラフィーにより「カンゾウ」由来のスポットを確認する。

(5)ショウキョウ

薄層クロマトグラフィーにより「ショウキョウ」由来のスポットを確認する。

8. 製剤中の有効成分の定量法

(1)無水エタノールエキス

本品中に含まれるエキス粉末由来のエタノール (99.5) 可溶成分の量を把握する試験である。

抽出溶媒：エタノール (99.5)

操作法：日本薬局方、一般試験法「生薬試験法」のエキス含量の項「エーテルエキス定量法」に準じる。

(2)サイコサポニン_{b2}

本品中に含まれる「サイコ」由来のサイコサポニン_{b2}を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

(3)バイカリン

本品中に含まれる「オウゴン」由来のバイカリンを、液体クロマトグラフィーにより定量する。

(4)グリチルリチン酸

本品中に含まれる「カンゾウ」由来のグリチルリチン酸を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

9. 容器の材質

プラスチック容器：ポリエチレン・ポリプロピレン・ナイロン

アルミ分包：アルミ箔・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレート

アルミ袋：アルミ箔・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレート

10. その他

(1)微生物限度

生菌数限度値は日本薬局方、参考情報の「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」に記載の「非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値」中の「経口(非水性製剤)」に準ずる。特定微生物に関しては、同項にて例示されている大腸菌に加え、日本薬局方、微生物限度試験法に試験法が記載されているサルモネラを設定している。

項 目		試 験 方 法	限度値
生菌数試験	総好気性微生物数	日本薬局方、微生物限度試験法に準ずる。	10 ³ CFU/g 以下
	総真菌数		10 ² CFU/g 以下
特定微生物試験	大腸菌		認めない
	サルモネラ		認めない

CFU : Colony Forming Unit

(2)無機元素含量

以下に、製剤中の代表的無機元素の実測例を示す。

Na及びKの測定は蛍光光度法、それ以外は誘導結合プラズマ発光分析法または誘導結合プラズマ質量分析法で実施した。

元 素	Na	K	Ca	Mg	P	Fe	Al	Zn	I
一日換算量 (mg)	3.8	57.0	8.9	15.2	15.5	0.5	0.6	0.05	0.002
当 量 (mEq)	0.16	1.46	0.44	1.25	1.50	0.02	0.07	0.002	0.00002

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 体力中等度で上腹部がはって苦しく、舌苔を生じ、口中不快、食欲不振、時により微熱、悪心などのあるものの次の諸症：

諸種の急性熱性病、肺炎、気管支炎、気管支喘息、感冒、リンパ腺炎、慢性胃腸障害、産後回復不全

2. 慢性肝炎における肝機能障害の改善

[参考]

使用目標：体力中等度の人で、胸脇苦満*のある場合に用いる。

- 1) 熱性疾患では、食欲不振、口中不快感などを伴う場合
- 2) 胸脇苦満*の認められる諸種慢性疾患（「効能又は効果」の項参照）
- 3) 食欲不振、全身倦怠などを伴う諸種慢性疾患（「効能又は効果」の項参照）
- 4) 虚弱な小児に用いる

*胸脇苦満：心窩部より季肋部にかけて苦満感を訴え、抵抗・圧痛の認められる症状をいう。

2. 用法及び用量

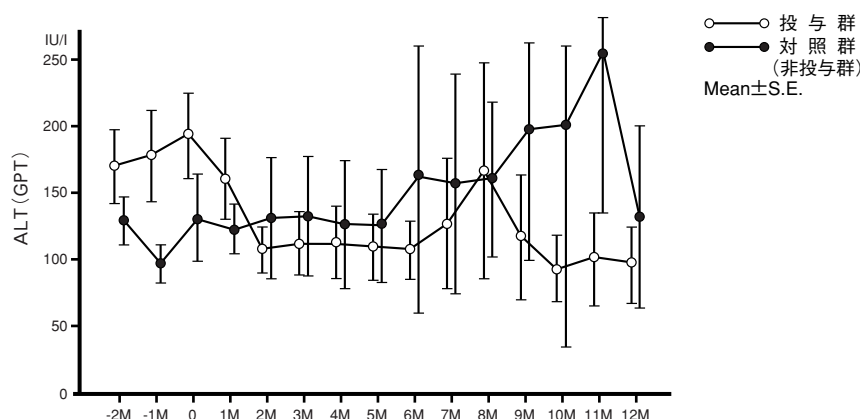
通常、成人1日7.5gを2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 慢性肝炎

- ・ 国内9施設において、B型慢性肝炎（HBe抗原陽性）と診断された小児43例を無作為に2群に分けた〔投与群：23例、対照群（非投与群）：20例〕。投与量は、成人量の1日7.5gから患児の年齢に応じAugsbergerの式を用いて算出し、1日2回、6ヵ月～24ヵ月間投与し、以下の結果を得た¹⁾。

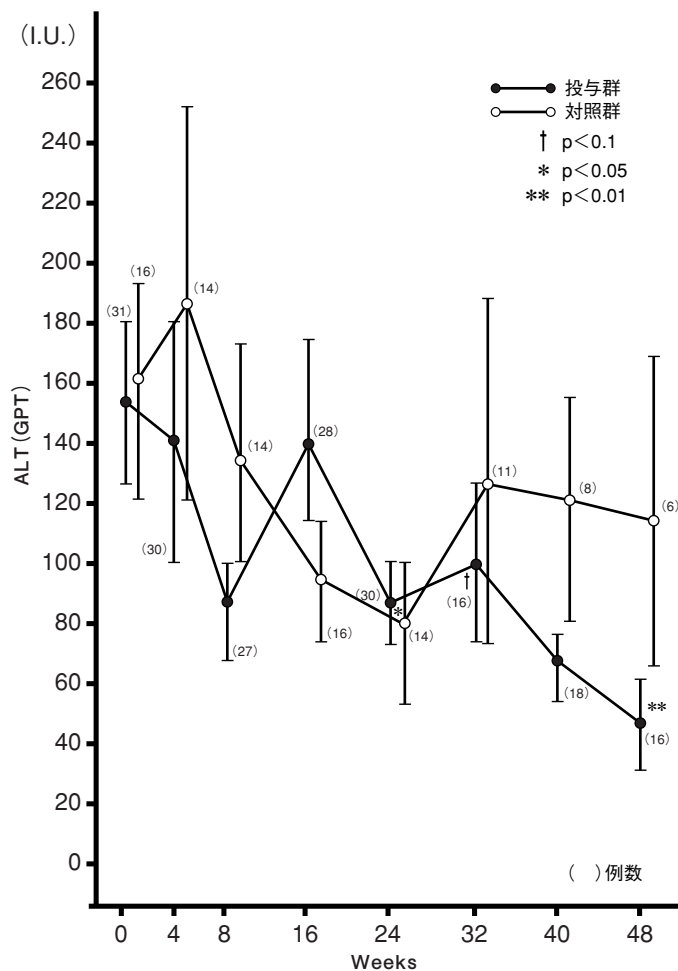


投与群				*			*	*	*	*			*
対照群													

開始時とのpaired t-test (*:p<0.05)

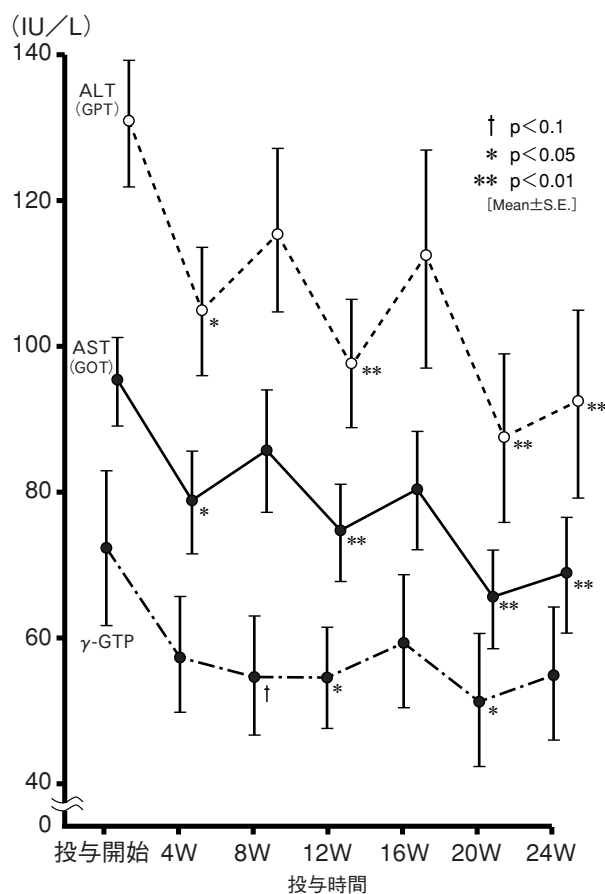
・国内21施設において、B型慢性肝炎〔HBe抗原陽性かつ試験開始前ALT（GPT）値異常〕と診断された47例を無作為に2群〔投与群：31例、対照群（通常の肝庇護剤投与群*）：16例〕に分け、1日7.5gを24週間以上投与し、以下の結果を得た²⁾。

*通常の肝庇護剤投与群：肝臓加水分解物配合剤 8例、ポリエノスファチジルコリン 4例、プロトポルフィリン二ナトリウム、グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤、チオプロニン、肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド 各1例。



- ・国内9施設において、C型慢性肝炎（HCV抗体陽性）と診断された54例を対象に、1日7.5 gを24週間投与し、以下の結果を得た³⁾。

〈肝機能検査値の推移〉



〈ALT (GPT) 改善度 (投与終了時)〉

	著明改善	改善
ALT (GPT) 改善度	16.7% (9/54)	25.9% (14/54)

著明改善：ALT (GPT) 正常化 (~35)、改善：投与前値の50%以下低下

〈有用性〉

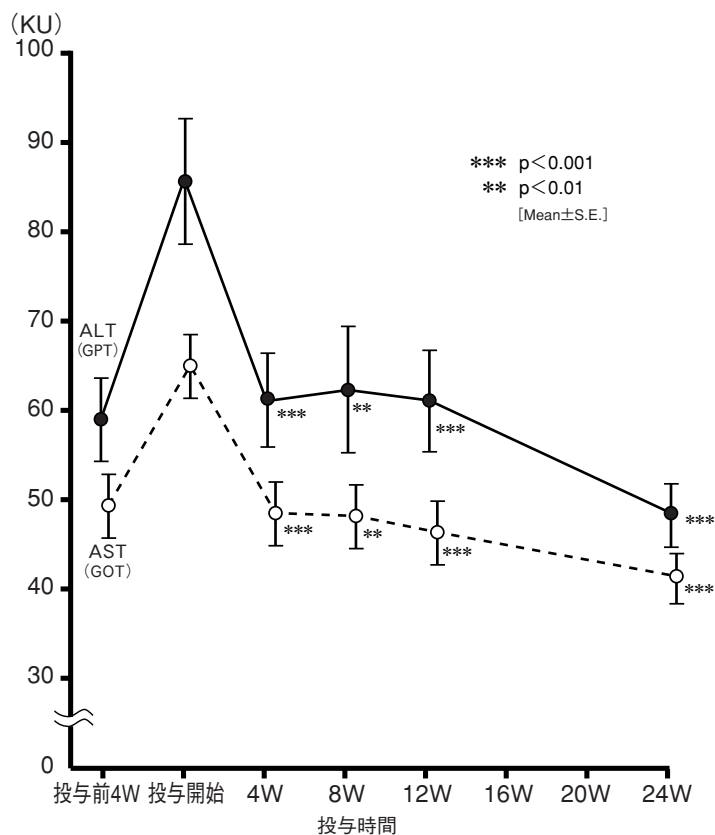
		有用以上
有用性	12週後	31.5% (17/54)
	24週後	45.3% (24/53)

24週後：未記入1例

主治医の総合的な判定による全般改善度及び概括安全度を総合して有用性を評価

- ・国内1施設において、C型慢性活動性肝炎でインターフェロン療法を3ヵ月以上施行し、不応と判定された45例を対象に、1日7.5 gを24週間投与し、以下の結果を得た⁴⁾。

〈肝機能検査値の推移〉



〈ALT (GPT) 改善度〉

	著明改善	改善
24週後	15.6% (7/45)	28.9% (13/45)

著明改善：ALT (GPT) 正常化、改善：投与前値の50%以下低下

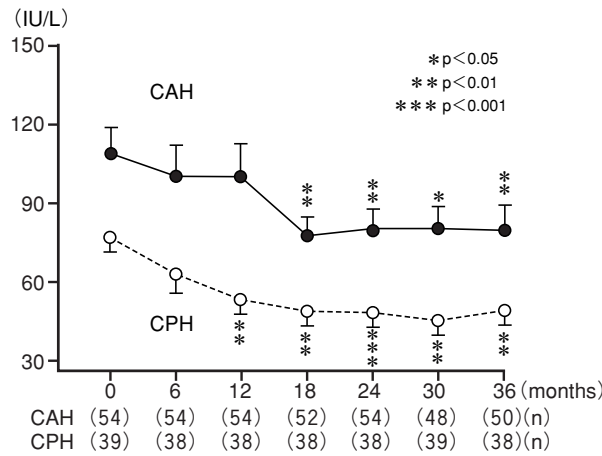
〈有用度〉

	極めて有用	有用
24週後	15.6% (7/45)	28.9% (13/45)

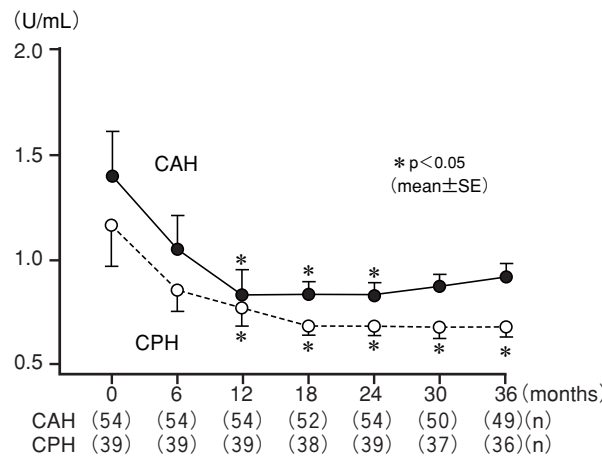
主治医の総合的な判定による全般改善度及び全般安全度を総合して有用度を評価

- ・国内9施設において、C型慢性肝炎（HCV抗体陽性又はHCV-RNA陽性）と診断された93例を対象に、1日7.5gを3年以上投与し、ALT（GPT）及び各種肝線維化マーカーを追跡したところ、以下の結果を得た⁵⁾。

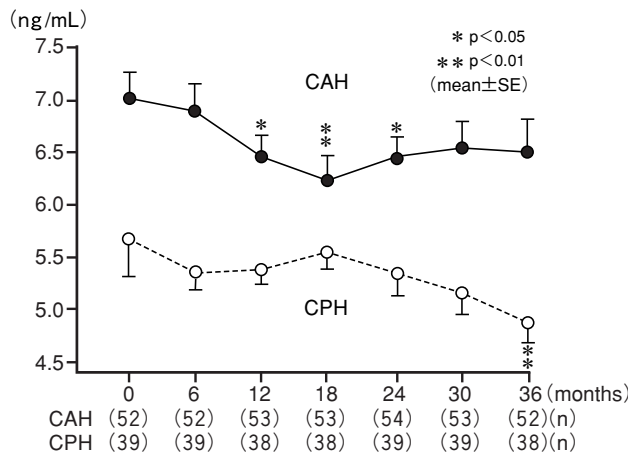
〈ALT（GPT）の経時的変動〉



〈PⅢPの経時的変動〉



〈7S collagenの経時的変動〉



(CAH：慢性活動性肝炎、CPH：慢性持続性肝炎)

2)気管支炎

国内5施設において、気管支炎と診断され、前治療薬が無効または前治療薬のない22例を対象に、1日7.5 gを慢性気管支炎の場合は4週間以上投与し、以下の結果を得た⁶⁾。

〈全般改善度〉

	改善以上
全般改善度	72.7% (16/22)

各症状の推移を総合して全般改善度を評価

〈有用度〉

	かなり有用以上
有用度	72.7% (16/22)

全般改善度及び全般安全度を総合して有用度を評価

(2)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(5)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

[参考]

「III. 3. 構造式又は示性式」を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

本剤は、以下の作用により薬理効果を示すことが示唆されている。

1)肝障害抑制作用

- ・ラット分離肝細胞において、ADCC反応及び活性化マクロファージ培養上清による障害を抑制した (*in vitro*)⁷⁾。
- ・HBV特異的CTL活性による障害を抑制した (*in vitro*)⁸⁾。

2)肝再生促進作用

ジメチルニトロサミン (DMN) 肝障害ラットに肝部分切除後混餌投与したところ、肝臓においてHGF値が上昇し、TGF- β 値が減少した⁹⁾。

3)肝線維化抑制作用

- ・ラット肝星細胞において、増殖及び筋線維芽細胞様細胞への形態転換を抑制し、I型及びIII型プロコラーゲンmRNA発現を抑制した (*in vitro*)¹⁰⁾。
- ・DMN又はブタ血清 (PS) による肝線維化モデルラットに混餌投与したところ、マロンジアルデヒド濃度の上昇が抑制された (*in vivo*)。また、ラット肝星細胞及び肝細胞において、酸化ストレスを抑制した (*in vitro*)¹¹⁾。

4)免疫調製作用

①マクロファージ(M ϕ)活性化作用

- ・マウスに経口投与したところ、M ϕ が活性化された¹²⁾¹³⁾。
- ・ラットに経口投与したところ、肝M ϕ が活性化された¹⁴⁾。

②サイトカイン産生調節作用

- ・マウス肝類洞内皮細胞のインターロイキン(IL)-1産生を増加し、ヒト末梢血単核細胞のIL-2産生能を増強し¹⁵⁾、可溶性IL-2レセプターを増加した (*in vitro*)¹⁶⁾。
- ・健常人及び慢性肝炎患者末梢血単核細胞において、IL-1 β 、IL-6、GM-CSF、G-CSF及びTNF- γ の産生を誘導した (*in vitro*)¹⁷⁾¹⁸⁾。
- ・C型慢性肝炎患者の末梢血単核細胞において、IL-1、IL-10、TNF- α 及びG-CSFの産生を誘導し、IL-4及びIL-5の過剰産生を抑制した (*in vitro*)¹⁹⁾²⁰⁾。
- ・健常人及びHBe抗原陽性慢性活動性肝炎患者の末梢血単核細胞において、IFN- γ の産生量を増加した (*in vitro*)¹⁷⁾²¹⁾。

③抗体産生増強作用

ヒト末梢血単核細胞において、抗体産生細胞数を増加した (*in vitro*)²²⁾。

④lymphokine activated killer (LAK) 細胞活性化作用

ヒト末梢血単核細胞において、LAK細胞活性を増強した (*in vitro*)²³⁾。

⑤natural killer (NK) 細胞活性化作用

- ・ヒト末梢血単核細胞において、NK細胞活性を増強した (*in vitro*)²⁴⁾。
- ・マウスに経口投与したところ、NK細胞活性が増強した¹³⁾。
- ・ラットに経口投与したところ、pit細胞活性が増強した²⁵⁾。

5)抗アレルギー作用

- ・Compound 48/80惹起マウス腹腔内肥満細胞において、ヒスタミン遊離及び脱顆粒を抑制した (*in vitro*)²⁶⁾。
- ・ハウスダスト及び抗ヒトIgE添加時の好塩基球からのヒスタミン遊離を抑制した (*in vitro*)²⁷⁾。
- ・培養ブタ肺動脈血管内皮細胞において、アラキドン酸添加時のトロンボキサンB₂及びリポキシゲナーゼ誘導物の産生を抑制した (*in vitro*)²⁸⁾。

6)抗炎症作用

- ・モルモット腹腔滲出マクロファージにおいて、fMet-Leu-Phe刺激によるアラキドン酸遊離を抑制し、ホスホリパーゼA₂活性を抑制した (*in vitro*)²⁹⁾。
- ・健常人好中球において、カルシウムイオノフォア添加時のPAF遊離を抑制した³⁰⁾。

7)活性酸素抑制作用

- ・マウスに経口投与したところ、エンドトキシンによるスーパーオキシドジスムターゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ活性の低下を改善した³¹⁾。
- ・ラット肝細胞において、メチルグアニジン産生を抑制した (*in vitro*)³²⁾。
- ・ESR (electron spin resonance) 装置を用いたスピントラッピング法により、活性酸素消去作用を認めた (*in vitro*)¹¹⁾³³⁾。
- ・マウスマクロファージ (J774A.1細胞) において、エンドトキシン添加時の一酸化窒素 (NO) 産生を抑制した (*in vitro*)³⁴⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)肝障害抑制作用

- ・ラットに経口投与したところ、D-ガラクトサミンによる肝細胞膜及び小胞体酵素の障害³⁵⁾、血清AST (GOT) 及びALT (GPT) の上昇、血清総蛋白及びアルブミンの低下がそれぞれ抑制された³⁶⁾。
- ・アルコール性脂肪肝モデルラットに経口投与したところ、肝内の脂肪滴増加が抑制された³⁷⁾。
- ・ラットに混餌投与したところ、ジエチルニトロサミン (DEN) による肝臓の8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の上昇が抑制された³⁸⁾。

2)肝血流量低下抑制作用

エチオニン添加コリン欠乏食による慢性肝障害モデルラットに経口投与したところ、肝組織血流量低下が抑制された³⁹⁾

3)肝再生促進作用

- ・ラットに経口投与したところ、全肝虚血再灌流（Pringle法）併用による肝部分切除後の肝再生が促進された⁴⁰⁾。
- ・DMN肝障害ラットに肝部分切除後経口投与したところ、肝における再生率、再生細胞数が増加した⁴¹⁾。

4)肝線維化抑制作用

- ・DMN又はPSによる肝線維化モデルラットに混餌投与したところ、肝臓のI型コラーゲンの沈着が抑制された。また、 α -SMA陽性肝星細胞数が減少し、肝臓のレチノイド濃度の減少が抑制された⁴¹⁾。
- ・Choline-deficient L-amino acid-defined（CDAA）食による肝線維化モデルラットに経口投与したところ、肝ハイドロキシプロリン、血清ヒアルロン酸の増加、肝組織中のIII型プロコラーゲン $\alpha 1$ mRNA発現及び活性化星細胞増殖が抑制された⁴²⁾。
- ・四塩化炭素肝線維化モデルラットに経口投与したところ、肝組織の線維化が抑制された⁴³⁾。

5)免疫調整作用

- ・Ehrlich腹水癌マウスに経口投与したところ、貪食能及び網内系機能が亢進した⁴⁴⁾。
- ・マウスに経口投与したところ、*Candida parapsilosis*に対する貪食活性が亢進した⁴⁵⁾。

6)免疫複合体除去作用

B/W F₁マウスに経口投与したところ、LPSによる血中免疫複合体除去能低下が抑制された⁴⁶⁾。

7)抗アレルギー作用

結晶細菌性 α -アミラーゼ喘息モデルモルモットに経口投与したところ、IgG抗体価及び発作誘発状態が抑制された⁴⁷⁾。

8)抗炎症作用

ラットに経口投与したところ、カゼイン抗原注入アジュバント関節炎が抑制された⁴⁸⁾。

9)胃粘膜障害に対する作用

ラットに経口投与したところ、エタノール及び水浸拘束ストレスによる胃粘膜病変を抑制した⁴⁹⁾。

10)胃酸・ペプシンの分泌抑制作用

ラットに十二指腸内投与したところ、胃液分泌量、胃酸分泌量及びペプシン分泌量が抑制された⁴⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

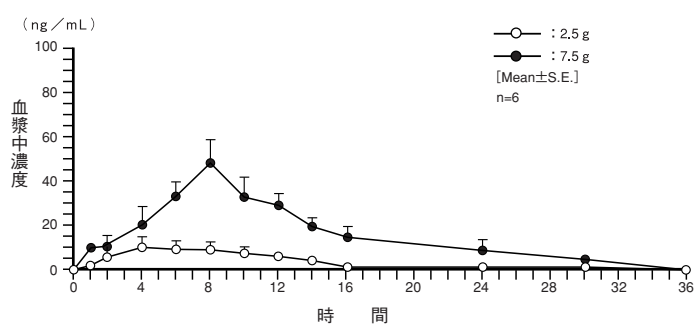
「1. (3) 通常用量での血中濃度」を参照すること。

(3) 通常用量での血中濃度⁵⁰⁾

1) 単回投与時

健康成人男性に小柴胡湯を空腹時に経口投与したところ、バイカリン及びグリチルレチン酸濃度は血漿中において下図のように推移した。

a) バイカリンの血漿中濃度 (HPLC-ECD法により測定)

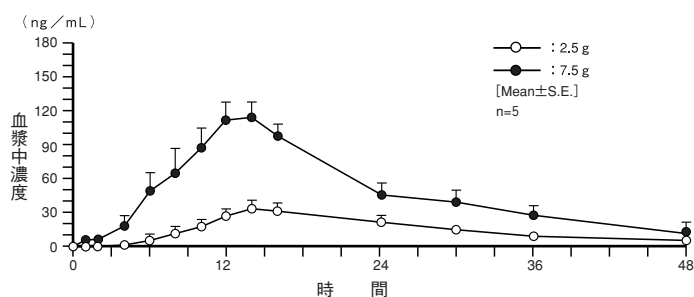


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)
2.5	124.1 ± 47.6	16.7 ± 3.9	7.3 ± 1.4
7.5	568.9 ± 98.8	54.2 ± 9.4	7.3 ± 0.8

(Mean ± S.E.)

b) グリチルレチン酸の血漿中濃度 (HPLC-UV法により測定)



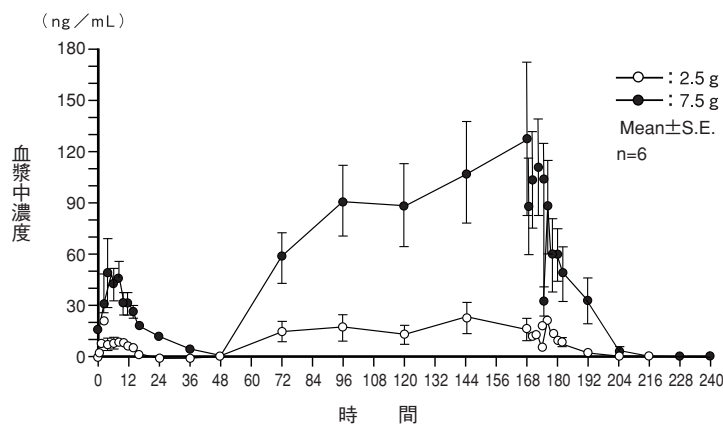
薬物動態パラメータ

投与量 (g)	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)
2.5	638 ± 175	34.0 ± 7.3	14.8 ± 0.5
7.5	2174 ± 235	119.4 ± 13.3	13.2 ± 1.4

2) 反復投与時

健康成人男性に小柴胡湯を食前に経口投与したところ、バイカリン及びグリチルレチン酸濃度は血漿中において下図のように推移した。

a) バイカリンの血漿中濃度 (HPLC-ECD法により測定)



薬物動態パラメータ

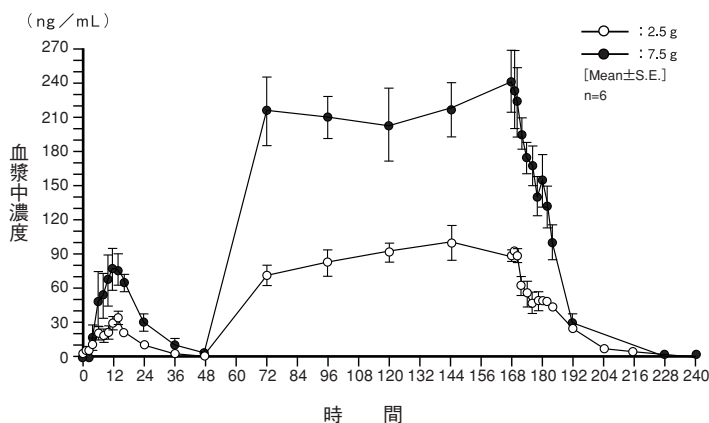
2.5 g × 3/日

Study Day	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)	
	1th	8th	1th	8th	1th	8th
Mean ± S.E.	130.9 ± 26.5	298.4 ± 68.7	20.6 ± 6.7	25.4 ± 3.4	6.3 ± 1.2	7.7 ± 0.6
Ratio(8th/1th)	238.8 ± 48.2%		170.6 ± 36.9%		148.1 ± 32.0%	

7.5 g × 3/日

Study Day	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)	
	1th	8th	1th	8th	1th	8th
Mean ± S.E.	813.2 ± 127.9	1824.5 ± 503.3	68.9 ± 15.8	122.0 ± 26.3	6.7 ± 0.8	6.3 ± 1.3
Ratio(8th/1th)	205.5 ± 35.3%		185.3 ± 23.0%		104.2 ± 24.5%	

b) グリチルレチン酸の血漿中濃度 (HPLC-UV法により測定)



薬物動態パラメータ

2.5 g × 3/日

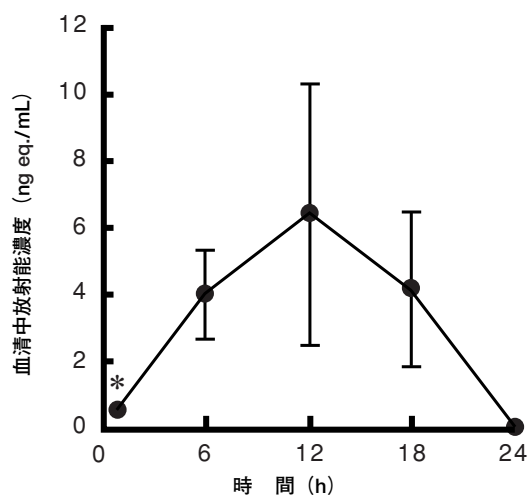
Study Day	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)	
	1th	8th	1th	8th	1th	8th
Mean ± S.E.	540 ± 114	1423 ± 151	37.1 ± 4.9	62.9 ± 9.4	13.0 ± 1.4	11.7 ± 2.1
Ratio(8th/1th)	317.0 ± 72.0%		213.5 ± 78.4%		105.3 ± 29.6%	

7.5 g × 3/日

Study Day	AUC _{0-48hr} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)	
	1th	8th	1th	8th	1th	8th
Mean ± S.E.	1453 ± 206	3480 ± 348	97.9 ± 17.9	174.9 ± 16.2	10.3 ± 1.1	12.0 ± 1.5
Ratio(8th/1th)	249.0 ± 17.0%		201.9 ± 32.2%		126.4 ± 24.6%	

[参考] 構成生薬中の各種成分のラットあるいはマウスにおける薬物動態

1)サイコサポニン_{b2} (サイコの成分)⁵¹⁾

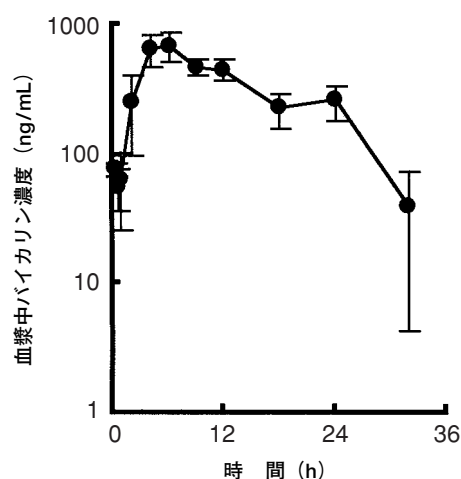


ラットに³H-サイコサポニン_{b2} 1mg/kgを経口投与した際の血清中放射能濃度推移

[平均値 ± 標準偏差, n=3, *:平均値, n=2,

³H-サイコサポニン_{b2} 放射活性測定]

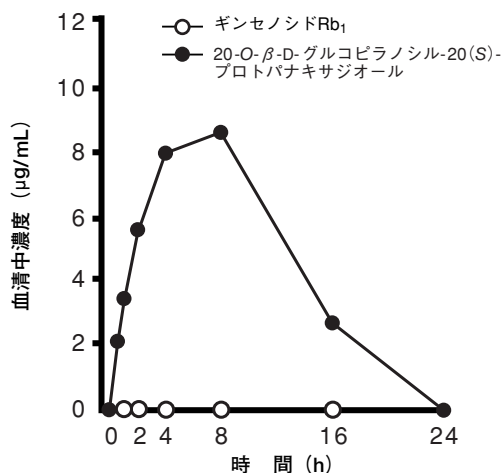
2)バイカリン (オウゴンの成分)⁵²⁾



ラットにオウゴンの成分バイカリン20mg/kgを経口投与した際の血漿中バイカリンの濃度推移

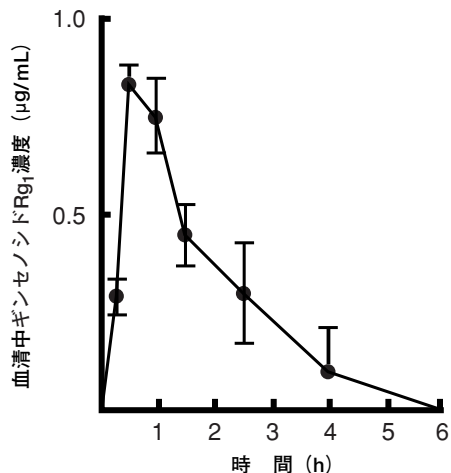
[平均値 ± 標準誤差, n=4, HPLCにより測定]

3) ギンセノシドRb₁ (ニンジンの成分)⁵³⁾



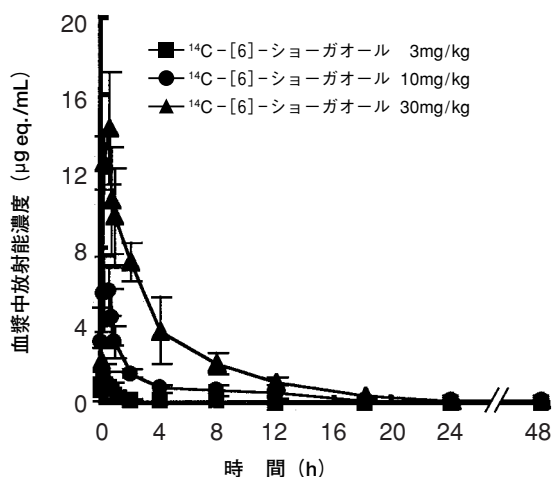
C57BL/6マウスにニンジンの成分ギンセノシドRb₁ 2mg/headを経口投与した際の血清中ギンセノシドRb₁及び代謝物20-O-β-D-グルコピラノシル-20(S)-プロトパナキサジオールの濃度推移 [平均値, n=2, HPLCにより測定]

4) ギンセノシドRg₁ (ニンジンの成分)⁵⁴⁾



ラットにニンジンの成分ギンセノシドRg₁ 100mg/kgを経口投与した際の血清中ギンセノシドRg₁の濃度推移 [平均値±標準誤差, n=3, TLCにより測定]

5) [6]-ショーガオール (ショウキョウの成分)⁵⁵⁾



ラットにショウキョウの成分¹⁴C-[6]-ショーガオールを経口投与した際の血漿中放射能濃度推移 [平均値±標準偏差, n=3, ¹⁴C-[6]-ショーガオール放射活性測定]

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

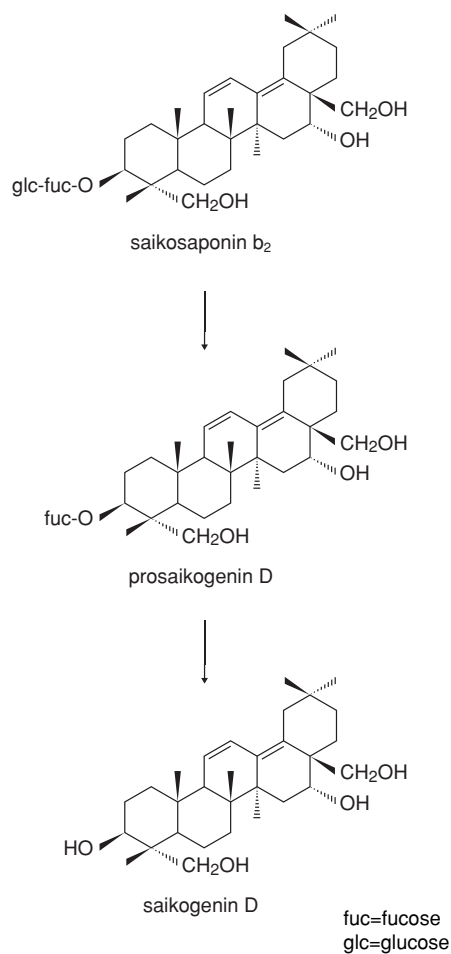
該当資料なし

5. 代謝

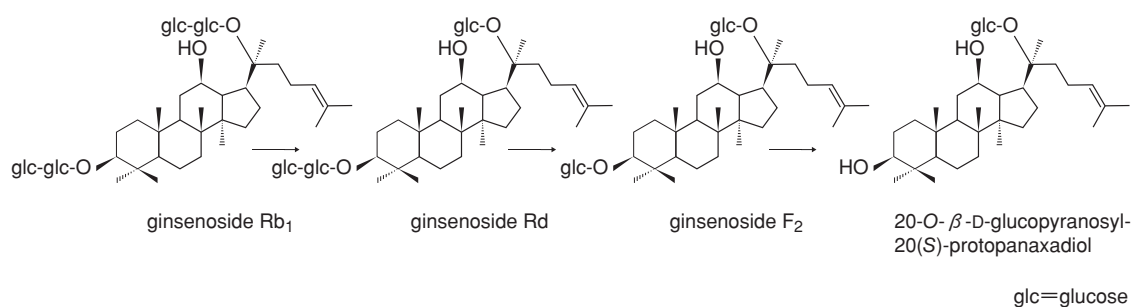
(1)代謝部位及び代謝経路

[参考]

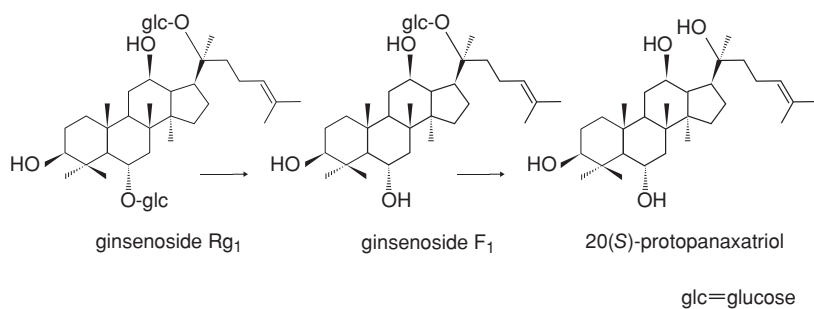
1)マウス腸内細菌によるサイコの成分サイコサポニンb₂の代謝経路 (*in vitro*)⁵⁶⁾



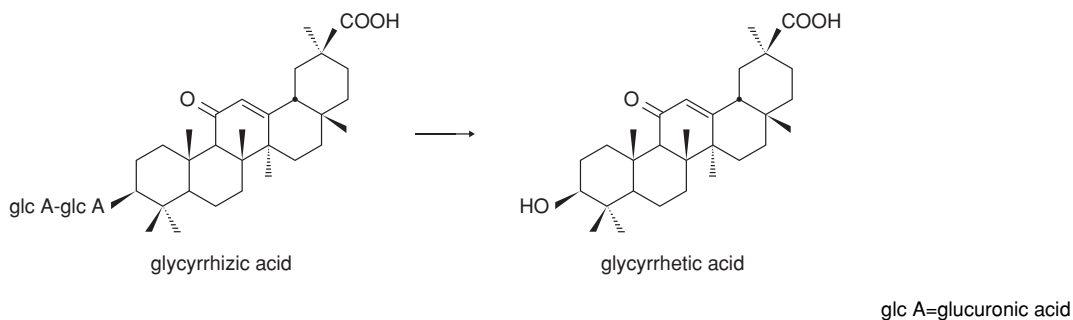
2)ヒト腸内細菌によるニンジンの成分ギンセノシドRb₁の代謝経路 (*in vitro*)⁵⁷⁾



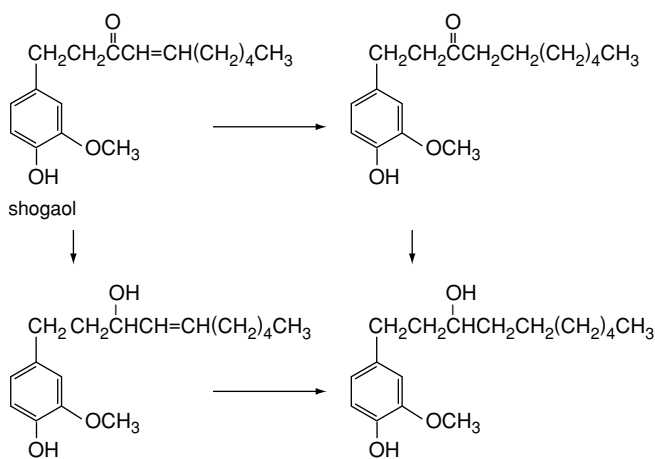
3)ヒト腸内細菌によるニンジンの成分ギンセノシドRg₁の代謝経路 (*in vitro*)⁵⁷⁾



4) ヒト腸内細菌によるカンゾウの成分グリチルリチン酸の代謝経路 (*in vitro*)⁵⁸⁾



5) ラット肝粗分画血清におけるショウキョウの成分[6]-ショーガールの代謝経路 (*in vitro*)⁵⁹⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位

該当資料なし

(2)排泄率

尿中排泄率⁵⁰⁾

1)単回投与時

バイカリン : 12.5 g 投与群で平均 $1.41 \pm 0.38\%$ (投与後48時間まで)

グリチルレチン酸 : ほとんどなし

2)反復投与時

バイカリン : 2.5g投与群で約1%

7.5 g 投与群で約1.7%

グリチルレチン酸 : ほとんどなし

(3)排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

(3)直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 本剤の投与により、間質性肺炎が起こり、早期に適切な処置を行わない場合、死亡等の重篤な転帰に至ることがあるので、患者の状態を十分観察し、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）、胸部X線異常等があらわれた場合には、ただちに本剤の投与を中止すること。
2. 発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、ただちに連絡するよう患者に対し注意を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

[理由]

厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成9年12月12日付医薬安第51号「医薬品の使用上の注意の変更について」に基づき、上記警告を記載した。

小柴胡湯の間質性肺炎については、インターフェロン- α との併用禁忌以降も死亡例が報告されたことから、平成8年3月1日付薬安第10号により「警告」欄が新設された。しかし、その後も死亡例が報告されたことから、警告内容をより具体的に記載した。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. インターフェロン製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

[理由]

厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成9年12月12日付医薬安第51号「医薬品の使用上の注意の変更について」に基づき、上記禁忌を記載した。

インターフェロン- α を投与中の患者については、平成6年1月10日付薬安第2号に基づき、禁忌に記載されたが、インターフェロン- β 製剤で平成9年10月より小柴胡湯を併用禁忌としたことから、インターフェロン製剤を使用中の患者全てを禁忌とした。

2. 肝硬変、肝癌の患者 [間質性肺炎が起こり、死亡等の重篤な転帰に至ることがある。]
3. 慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下の患者 [肝硬変が疑われる。]

[理由]

厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成12年1月12日付医薬安第1号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づき、上記禁忌を記載した。

平成9年12月の「警告」の改訂以降報告された死亡例では、小柴胡湯の適応の無い肝硬変、肝癌症例に使用されていたこと、さらに、肝硬変は慢性肝炎から移行することから、病態区別のため、肝の線維化と相関すると報告されている血小板数⁶⁰⁾を基準とした。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【IV. 治療に関する項目】を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|---|
| (1)著しく体力の衰えている患者〔副作用があらわれやすくなり、その症状が増強されるおそれがある。〕
(2)慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が15万/mm ³ 以下の患者〔肝硬変に移行している可能性がある。〕 |
|---|

[理由]

- (1)本剤の処方特性により、著しく体力の衰えている患者に投与すると副作用が現れやすくなり、その症状が増強されるおそれがあるため、上記の慎重投与を記載した。
- (2)厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成12年1月12日付医薬安第1号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づき、上記の慎重投与を記載した。
- 肝硬変（禁忌）は慢性肝炎から移行することから、病態区別のため、肝の線維化と相関すると報告されている血小板数⁶⁰⁾を基準とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- | |
|---|
| (1)慢性肝炎における肝機能障害で本剤を投与中は、血小板数の変化に注意し、血小板数の減少が認められた場合には、投与を中止すること。
(2)本剤の使用にあたっては、患者の証（体質・症状）を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。
(3)本剤にはカンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
(4)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。 |
|---|

[理由]

- (1)厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成12年1月12日付医薬安第1号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づき、上記の重要な基本的注意を記載した。
- 肝硬変（禁忌）は慢性肝炎から移行することから、病態区別のため、肝の線維化と相関すると報告されている血小板数⁶⁰⁾を基準とした。
- (2)医療用漢方製剤のより一層の適正使用を図るため、漢方医学の考え方を考慮して使用する旨を記載した。
- (3)カンゾウは多くの処方に配合されているため、過量になりやすく副作用があらわれやすくなるので記載した。
- (4)医療用漢方製剤を併用する場合には、重複生薬の量的加減が困難であるため記載した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インターフェロン製剤 インターフェロン- α インターフェロン- β	間質性肺炎があらわれることがある。 （「重大な副作用」の項参照）	機序は不明

[理由]

インターフェロン- α との併用禁忌については、平成6年1月10日付薬安第2号に基づき記載されたが、平成9年12月12日付医薬安第51号によりインターフェロン製剤全てを禁忌としたため、上記の併用禁忌を記載した（自主改訂）。

(2)併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
1)カンゾウ含有製剤 2)グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤 3)ループ系利尿剤 フロセミド エタクリン酸 4)チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	偽アルドステロン症があらわれやすくなる。また、低カリウム血症の結果として、ミオパチーがあらわれやすくなる。 （「重大な副作用」の項参照）	グリチルリチン酸及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が促進されることが考えられる。

[理由]

厚生省薬務局長より通知された昭和53年2月13日付薬発第158号「グリチルリチン酸等を含有する医薬品の取り扱いについて」に基づき、上記の併用注意を記載した。

8. 副作用

(1)副作用の概要

使用成績調査（1995年10月～1997年3月）において、2,495例中、69例（2.8%）88件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。

本項には頻度が算出できない副作用報告を含む（承認時～1998年7月）。

1)重大な副作用と初期症状

1)間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、ただちに連絡するよう患者に対し注意を行うこと。

[理由]

厚生省医薬安全局安全対策課長より通知された平成9年12月12日付医薬安第51号「医薬品の使用上の注意事項の変更について」に基づき、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

直ちに投与を中止し、胸部X線撮影・CT・血液ガス圧測定等により精検し、ステロイド剤投与等の適切な処置を行うこと。

2)偽アルドステロン症（0.1%未満）：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察（血清カリウム値の測定等）を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3)ミオパチー（頻度不明）：低カリウム血症の結果としてミオパチー、横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢痙攣・麻痺、CK（CPK）上昇、血中及び尿中のミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[理由] (2) 3) 共]

厚生省薬務局長より通知された昭和53年2月13日付薬発第158号「グリチルリチン酸等を含む医薬品の取り扱いについて」及び医薬安全局安全対策課長より通知された平成9年12月12日付医薬安第51号「医薬品の使用上の注意事項の変更について」に基づき、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

原則的には投与中止により改善するが、血清カリウム値のほか血中アルドステロン・レニン活性、CK（CPK）等の検査を行い、偽アルドステロン症・ミオパチーと判定された場合は、症状の種類や程度により適切な治療を行うこと。

低カリウム血症に対しては、カリウム剤の補給等により電解質バランスの適正化を行う⁶¹⁾⁶²⁾。

4)肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[理由]

本剤によると思われるAST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されている（企業報告）ため、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

原則的には投与中止により改善するが、病態に応じて適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹、痒痒、蕁麻疹
消化器	便秘	食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢	悪心、腹痛
泌尿器 ^{注2)}	血尿、残尿感、膀胱炎		頻尿、排尿痛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

過敏症

[理由]

本剤にはニンジンが含まれているため、発疹、痒痒、蕁麻疹等の過敏症状があらわれるおそれがある⁶³⁾⁶⁴⁾。また、本剤によると思われる過敏症状が文献・学会で報告されている^{65)～68)}。これらのため、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

原則的には投与中止により改善するが、必要に応じて抗ヒスタミン剤・ステロイド剤投与等の適切な処置を行うこと。

消化器

[理由]

本剤によると思われる消化器症状が文献・学会で報告されている^{69)～77)}ため、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

原則的には投与中止により改善するが、病態に応じて適切な処置を行うこと。

泌尿器

[理由]

厚生省薬務局安全課長より通知された平成5年9月27日付薬安第87号「医薬品の使用上の注意事項の変更について」に基づき、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧⁷⁸⁾

使用成績調査Ⅱ（1995年10月～1997年3月）を行った結果、2,495例中、69例（2.77%）88件に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

副作用の種類 (器官別大分類)	発現件数 (件) (%)	副作用名	発現件数 (件) (%)	程度		使用上の 注意に 記載あり
				中等度	軽微	
消化管障害	25(1.00%)	胃部不快感(胸やけ、呑酸)	7(0.28%)	1	6	○
		下痢	5(0.20%)	2	3	○
		嘔吐	3(0.12%)	1	2	○
		悪心、食欲不振	1(0.04%)		1	○
		食欲不振	2(0.08%)		2	○
		腹痛	2(0.08%)		2	○
		腹部膨満感	2(0.08%)		2	
		口内炎	1(0.04%)		1	
		口内乾燥	1(0.04%)		1	
		心窩部痛	1(0.04%)	1		
肝臓・胆管障害	16(0.64%)	血清トランスアミナーゼ (GOT、GPT)上昇	11(0.44%)	6	5	○
		アルカリフォスファターゼ 上昇	3(0.12%)	1	2	○
		γ-GTP上昇	1(0.04%)		1	○
		アルファ・フェトプロテイン 上昇	1(0.04%)		1	
代謝・栄養障害	15(0.60%)	低カリウム血症	4(0.16%)	1	3	○
		浮腫	3(0.12%)		3	○
		CPK上昇	1(0.04%)		1	○
		LDH上昇	2(0.08%)		2	
		コリンエステラーゼ低下	2(0.08%)		2	
		血清コレステロール上昇	1(0.04%)		1	
		血清総蛋白減少	1(0.04%)		1	
		血清総蛋白上昇	1(0.04%)		1	
呼吸器障害	11(0.44%)	咳	7(0.28%)	2	5	○
		間質性肺炎	1(0.04%)	1		○
		咳、痰	1(0.04%)		1	
		咽頭刺激感	1(0.04%)	1		
		鼻水	1(0.04%)		1	
一般的全身障害	7(0.28%)	発熱	3(0.12%)	2	1	○
		気分不良	2(0.08%)		2	
		頭痛	1(0.04%)		1	
		倦怠感もしくは全身倦怠	1(0.04%)		1	
皮膚・皮膚付属器障害	5(0.20%)	発疹、蕁麻疹等	3(0.12%)		3	○
		痒痒感	2(0.08%)		2	○
泌尿器障害	3(0.12%)	頻尿	2(0.08%)		2	○
		排尿障害	1(0.04%)		1	○
内分泌障害	2(0.08%)	偽アルドステロン症	1(0.04%)	1		○
		乳房痛(男性)	1(0.04%)		1	
筋・骨格障害	1(0.04%)	関節痛	1(0.04%)		1	
中枢・末梢神経障害	1(0.04%)	嗄声	1(0.04%)		1	
心・血管障害(一般)	1(0.04%)	肺水腫	1(0.04%)	1		
白血球・網内系障害	1(0.04%)	白血球減少	1(0.04%)	1		
合計	88(3.53%)			22	66	

(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用 (1)副作用の概要 2)その他の副作用 過敏症」を参照すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

[理由]

平成4年4月1日付薬安第30号「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」に基づき上記の使用上の注意を記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[理由]

動物による生殖試験で催奇形性は認められなかったが⁷⁹⁾、妊婦に使用した経験が少ないため、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立されていない。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。 [使用経験が少ない]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

《適用上の注意》

[参考]

本剤の投与にあたっては、「V. 治療に関する項目」の「使用目標」並びに「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5.慎重投与内容とその理由」を参照すること。

《薬剤交付時の注意》

本剤は吸湿性が高いので、グラシン紙等防湿効果のない分包材質で調剤した場合は、交付時に取り扱いについて十分注意する旨患者に伝えること。

[参考]

製剤中の水分が7%以上になった場合、ケーキング・変色等の現象を起こしやすい。グラシン紙等に分包した場合は、チャック付きのビニール袋や茶筒等の密閉性の良い容器に入れ、しっかり蓋をして、直射日光をさけ、なるべく湿気の少ない涼しいところに保管する。その際、容器の中に乾燥剤を入れることが望ましい。

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理⁸⁰⁾

試験項目	動物種	例数	用量 (g/kg)	試験結果
一般症状及び行動に対する作用 (Irwin)	マウス ラット	10 10	0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0	作用なし 作用なし
中枢神経に対する作用 自発運動量 麻酔作用 (ヘキソバルビタール) 抗痙攣作用 (電撃誘発) (ストリキニーネ) (ペンチレンテトラゾール) 鎮痛作用 (酢酸ライジング) 正常体温 協調運動	マウス マウス マウス マウス マウス マウス ウサギ ラット	8 8 10 8~10 10 8 7~8 10	0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0	作用なし 作用なし 作用なし 作用なし 作用なし 作用なし 作用なし 作用なし
自律神経系、平滑筋に対する作用 摘出回腸 (アセチルコリン、 ヒスタミン、 塩化バリウム)	モルモット	4	濃度 (g/mL) 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ g/mL濃度でヒスタミン収縮及び自動運動能を一過性に亢進させた。
呼吸・循環器系に対する作用 呼吸、血圧、血流、心拍数 心電図 (QRS duration) (PR interval) (QT interval)	麻酔犬	3~4	0.3, 1.0, 3.0	作用なし
消化器系に対する作用 胃液分泌 腸管輸送能 胆汁分泌	ラット マウス ラット	10~12 10 10~11	0.1, 0.3, 1.0 0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0	0.3及び1.0g/kgで胃液pH、胃液分泌量、酸排出量を抑制、1.0g/kgで胃液総酸度も抑制した。 作用なし 1.0及び3.0g/kgで胆汁分泌を抑制した。
水及び電解質代謝 尿量 尿中電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	ラット	10	0.3, 1.0, 3.0 0.3, 1.0, 3.0	3.0g/kgで尿量を抑制した。 作用なし

その他 血液凝固系 (プロトロンビン時間) (活性部分トロンボプラスチン時間) (トロンビン時間)	ラット	10	0.3, 1.0, 3.0	作用なし 作用なし 作用なし
血小板凝集能 (ADP凝集) (コラーゲン凝集)	ラット	10	0.3, 1.0, 3.0	作用なし 作用なし

まとめ

中枢神経系、呼吸循環器系に作用は認められなかったが、消化器系において、胃酸分泌、胃液pH及び酸排出量が0.3g/kgから、また胃液総酸度が1.0g/kgから抑制され、薬効との関連性が示唆された。さらに1.0g/kgから胆汁分泌が抑制され、また3.0g/kgにおいて尿量が抑制されたが、重篤な作用を示唆する知見は認められなかった。

2. 毒性

(1)単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性別	概略の致死量(g/kg)
SD系ラット ⁸¹⁾	経口	雄	>6.4
		雌	>6.4
カニクイザル ⁸²⁾	経口	雄	>4

(2)反復投与毒性試験

- ・SD系ラット雌雄に125、500、2000mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、毒性学的に意味のある変化は認められなかった⁸³⁾。
- ・SD系ラット雌雄に40、160、640mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した結果、血液生化学的検査において、HBD (α -ヒドロキシブチルデヒドロゲナーゼ) 値 (雄40mg/kg/日群) と中性脂肪値 (雄40mg/kg/日群、雌640mg/kg/日群) の上昇、ALP値 (雄160、640 mg/kg/日群) の減少が認められた⁸⁴⁾。

(3)生殖発生毒性試験

単一試験計画法⁷⁹⁾

SD系ラットに1000及び2000mg/kg/日を、雄には交配4週間前から2回の交配期間を経て剖検前日まで、雌には交配2週間前から交配期間を経て妊娠19日まであるいは分娩後21日まで反復経口投与した結果、雌雄親動物の生殖機能及び次世代児 (胎児及び出生児) に何ら影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

がん原性⁸⁵⁾

ラットBBN二段階膀胱発癌モデルにおいて、混餌で32週間自由摂取させたところ、最高28,000ppmの濃度 (1日摂取量約1.1g/kg相当) でも膀胱腫瘍の発生に対して促進作用を示さなかった。

遺伝毒性⁸⁶⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験において、試験した5菌株のうちネズミチフス菌TA1537株の代謝活性化系存在下でのみ陽性と判定された。しかし、哺乳類培養細胞を用いる染色体

異常試験、*in vivo*の試験系であるマウスを用いる小核試験及びラットを用いる不定期DNA合成試験においては陰性であった。従って、その作用が生体内で発現する可能性は極めて低いと考えられた。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：容器、外箱に表示（5年）

設定根拠：安定性試験結果に基づく（自主設定）

2. 貯法・保存条件

薬の品質を保つため、できるだけ湿気をさけ、直射日光のあたらない涼しい所に保管すること。

3. 薬剤取扱い上の注意点

吸湿性が高いため、開封後は特に湿気をさけ、密閉するなど取扱いに注意すること。

4. 承認条件

特になし

5. 包装

500g、2.5g×42包、2.5g×189包

6. 同一成分・同効薬

[同一処方名薬]

〔東洋〕小柴胡湯エキス細粒

JPS小柴胡湯エキス顆粒〔調剤用〕

オースギ小柴胡湯エキスG

オースギ小柴胡湯エキスT錠

クラシエ小柴胡湯エキス細粒

クラシエ小柴胡湯エキス錠

コタロー小柴胡湯エキス細粒

サカモト小柴胡湯エキス顆粒

ジュンコウ小柴胡湯FCエキス細粒医療用

テイコク小柴胡湯エキス顆粒

マツウラ小柴胡湯エキス顆粒

三和小柴胡湯エキス細粒

小柴胡湯エキス顆粒T

太虎堂の小柴胡湯エキス顆粒

本草小柴胡湯エキス顆粒-M

7. 国際誕生年月日

昭和61年5月7日（製造承認年月日を国際誕生年月日とする）

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
昭和61年5月7日
(61AM)3280
9. 薬価基準収載年月日
昭和61年10月30日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再評価結果公表年月日：平成7年3月9日（薬発第204号）
内 容：2の効能又は効果について有用性が確認された。
再評価結果公表年月日：平成26年4月7日（薬食審査発0407第1号）
内 容：1の効能又は効果について有用性が確認された。
12. 再審査期間
該当しない
13. 長期投与の可否
薬剤投与期間の制限を受けない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード
5200073D1117
15. 保険給付上の注意
特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 白木和夫・他. 小児科臨床. 1991, **44**(7), p.2146.
- 2) 佐藤俊一・他. 消化器科. 1991, **15**(1), p.39.
- 3) 岡部和彦・他. 診断と治療. 1994, **82**(5), p.871.
- 4) 熊田博光・他. 臨床成人病. 1994, **24**(8), p.1103.
- 5) 関塚永一・他. 診断と治療. 1995, **83**(3), p.579.
- 6) 川合 満・他. Ther. Res. 1991, **12**(9), p.3029.
- 7) 溝口靖紘・他. 肝胆臓. 1983, **6**(6), p.947.
- 8) 山内克巳・他. Prog. Med. 1993, **13**(12), p.2857.
- 9) Ono, M. et al. J. Pharm. Pharmacol. 2000, **52**, p.111.
- 10) Kayano, K. et al. J. Hepatol. 1998, **29**, p.642.
- 11) Shimizu, I. et al. Hepatology. 1999, **29**(1), p.149.
- 12) Ito, H. et al. Japan. J. Pharmacol. 1986, **41**, p.307.
- 13) Kaga, H. et al. Acta. Med. Biol. 1991, **39**(4), p.161.
- 14) Fujiwara, K. et al. J. Ethnopharmacol. 1995, **46**, p.107.
- 15) 溝口靖紘. 消化器科. 1990, **12**(2), p.143.
- 16) 恩地森一・他. 漢方医学. 1989, **13**(3), p.77.
- 17) Yamashiki, M. et al. J. Clin. Lab. Immunol. 1992, **37**, p.111.
- 18) Yamashiki, M. et al. Environ. Toxicol. Pharmacol. 1996, **2**, p.301.
- 19) Yamashiki, M. et al. Hepatology. 1997, **25**(6), p.1390
- 20) 山舖昌由. Prog. Med. 1997, **17**(9), p.2527.
- 21) Kakumu, S. et al. Int. J. Immunopharmac. 1990, **13**(39116), p.141.
- 22) 池本吉博・他. 和漢医薬学会誌. 1984, **1**(2), p.235.
- 23) 溝口靖紘・他. アレルギー. 1986, **35**(11), p.1119.
- 24) 溝口靖紘・他. 和漢医薬学会誌. 1986, **3**(3), p.184.
- 25) 田中正俊・他. 消化器科. 1991, **15**(1), p.2.
- 26) Toda, S. et al. 和漢医薬学会誌. 1987, **4**(2), p.77.
- 27) 谷崎勝朗・他. 臨床と研究. 1991, **68**(7), p.2173.
- 28) 渡辺憲太郎・他. 炎症. 1993, **11**(1), p.7.
- 29) 大倉靖史・他. 炎症. 1987, **7**(3), p.287.
- 30) 栗山基朗・他. 漢方と免疫・アレルギー2. ファーマインターナショナル, 1988, p.8.
- 31) Sakaguchi, S. et al. Biol. Pharm. Bull. 1993, **16**(8), p.782.
- 32) 青柳一正・他. 和漢医薬学会誌. 1987, **4**(3), p.215.
- 33) 吉川敏一・他. 医学のあゆみ. 1990, **152**(11), p.741.
- 34) Sakaguchi, S. et al. Biol. Pharm. Bull. 1995, **18**(4), p.621.
- 35) Araki, N. et al. Acta Histochem. Cytochem. 1988, **21**(5), p.439.

- 36) Ohta, Y. et al. *Am. J. Chin. Med.* 1997, **25**, p.333.
- 37) 戸田 隆・他. アルコール代謝と肝. 1988, **7**, p.371.
- 38) Shiota, G. et al. *Hepatology*. 2002, **35**(5), p.1125.
- 39) 栗原 毅・他. 診断と治療. 1993, **81**(3), p.740.
- 40) 宇佐美 真・他. 漢方医学. 1990, **14**(4), p.121.
- 41) Miyamura, M. et al. *J. Pharm. Pharmacol.* 1998, **50**, p.97.
- 42) Sakaida, I. et al. *J. Hepatol.* 1998, **28**, p.298.
- 43) 飯田吉隆・他. 診断と治療. 1987, **75**(12), p.2985.
- 44) 伊藤 均・他. 癌と化学療法. 1985, **12**(11), p.2149.
- 45) 丸山博文・他. 炎症. 1988, **8**(1), p.65.
- 46) 田中盛久・他. 和漢医薬学会誌. 1987, **4**(3), p.406.
- 47) 江原久夫・他. 基礎と臨床. 1987, **21**(11), p.4596.
- 48) 久保道德・他. 漢方医学. 1984, **8**(1), p.11.
- 49) Kase, Y. et al. *Biol. Pharm. Bull.* 1997, **20**(11), p.1155.
- 50) 内田英二・他. 臨床医薬. 1997, **13**(18), p.4687.
- 51) 株式会社ツムラ社内資料
- 52) Wakui, Y. et al. *J. Chromatogr.* 1992, **575**, p.131.
- 53) Wakabayashi, C. et al. *Oncol. Res.* 1997, **9**, p.411.
- 54) Odani, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, **31**(1), p.292.
- 55) Asami, A. et al. *J. Nat. Med.* 2010, **64**(3), p.281.
- 56) Shimizu, K. et al. *J. Pharmacobio-Dyn.* 1985, **8**, p.718.
- 57) Hasegawa, H. et al. *Planta Med.* 1996, **62**, p.453.
- 58) Hattori, M. et al. *Planta Med.* 1983, **48**, p.38.
- 59) Surh, Y. J. et al. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1994, **84**(1), p.53.
- 60) 松村雅幸. *Mebio*. 1999, **16**(7), p.18.
- 61) 塩之入 洋・他. 臨床水電解質. 1985, **4**(2), p.184.
- 62) 森本靖彦・他. 和漢医薬学会誌. 1991, **8**(1), p.1.
- 63) 松田邦夫・他. 臨床医のための漢方[基礎編]. カレントセラピー. 1989, p.30.
- 64) 菊谷豊彦. 日本薬剤師会雑誌. 1982, **34**(8), p.727.
- 65) 田村保憲. 漢方診療. 1989, **8**(2), p.29.
- 66) 斉藤明宏. 漢方と最新治療. 1995, **4**(1), p.41.
- 67) 山中 樹・他. 小児科臨床. 1992, **45**(2), p.426.
- 68) 永井英成・他. 第240回日本消化器病学会関東支部例会抄録集. 1996, p.14.
- 69) 須藤 学・他. 日皮会誌. 1987, **97**(12), p.1460.
- 70) 白木和夫・他. 小児科臨床. 1991, **44**(7), p.2146.
- 71) 川合 満・他. *Ther. Res.* 1991, **12**(9), p.3029.
- 72) 萩野 敏・他. 新薬と臨床. 1992, **41**(3), p.592.
- 73) 高橋泰生. 漢方医学. 1986, **10**(5), p.27.

- 74) 江崎 豊・他. 日消誌. 1993, **90**(増), p.1148.
- 75) 平山千里・他. 肝胆臓. 1990, **20**(4), p.751.
- 76) 平山千里・他. カレントセラピー. 1995, **13**(9), p.1672.
- 77) 磯本浩晴・他. Prog. Med. 1995, **15**(9), p.1986.
- 78) Tsumura drug safty information. 株式会社ツムラ. 1998, 98-5
- 79) 島津 宏・他. 薬理と治療. 1997, **25**(6), p.1521.
- 80) Amagaya, S. et al. Phytomedicine. 1998, **5**(3), p.165.
- 81) 峰松澄穂・他. 薬理と治療. 1995, **23**(suppl.7), p.1715.
- 82) 株式会社ツムラ社内資料
- 83) Minematsu, S. et al. 応用薬理. 1992, **43**(1), p.19.
- 84) 伊藤忠信・他. 応用薬理. 1982, **23**(2), p.279.
- 85) Hagiwara, A. et al. Teratog. Carcinog. Mutagen. 2002, **22**(1), p.41.
- 86) 窪庭晴男・他. 薬理と治療. 1999, **27**(suppl.6), p.1355.

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

2014年4月現在、外国では発売されていない。

XIII. 備考