

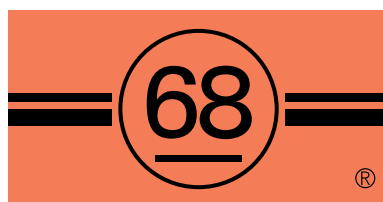
## 医薬品インタビューフォーム

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

### ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)

TSUMURA Shakuyakukanzoto Extract Granules for Ethical Use



剤 形	顆 粒 剤
規 格 ・ 含 量	本品7.5g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス2.5gを含有する。 日局カンゾウ 6.0g 日局シャクヤク 6.0g
一 般 名 ( 処 方 名 )	芍 薬 甘 草 湯
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：昭和61年3月5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
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	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 <a href="http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm">http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm</a>

本IFは2014年10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、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.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。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	2
5. 化学名(命名法)	2
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	9
10 . その他	10

## V. 治療に関する項目

1 . 効能又は効果	11
2 . 用法及び用量	11
3 . 臨床成績	
(1)臨床効果	11
(2)臨床薬理試験：忍容性試験	12
(3)探索的試験：用量反応探索試験	12
(4)検証的試験	
1)無作為化平行用量反応試験	12
2)比較試験	12
3)安全性試験	12
4)患者・病態別試験	12
(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	12
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	12

## 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	13
2 . 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	13
(2)薬効を裏付ける試験成績	13

## 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	14
(2)最高血中濃度到達時間	14
(3)通常用量での血中濃度	14
(4)中毒症状を発現する血中濃度	15
2 . 薬物速度論的パラメータ	
(1)吸収速度定数	15
(2)バイオアベイラビリティ	15
(3)消失速度定数	15
(4)クリアランス	15
(5)分布容積	15
(6)血漿蛋白結合率	15

3 . 吸収	16
4 . 分布	
(1)血液－脳関門通過性	16
(2)胎児への移行性	16
(3)乳汁中への移行性	16
(4)髄液への移行性	16
(5)その他の組織への移行性	16
5 . 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	16
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	17
(3)初回通過効果の有無及びその割合	17
(4)代謝物の活性の有無及び比率	17
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6 . 排泄	
(1)排泄部位	17
(2)排泄率	17
(3)排泄速度	17
7 . 透析等による除去率	
(1)腹膜透析	18
(2)血液透析	18
(3)直接血液灌流	18

## 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	19
2 . 禁忌内容とその理由	19
3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5 . 慎重投与内容とその理由	19
6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7 . 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	20
(2)併用注意とその理由	20
8 . 副作用	
(1)副作用の概要	20
1)重大な副作用と初期症状	20
2)その他の副作用	22
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22
(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	22
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22
9 . 高齢者への投与	22
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11 . 小児等への投与	23

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
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)	23
15. その他の注意	23
16. その他	23
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 一般薬理	24
2. 毒性	
(1)単回投与毒性試験	25
(2)反復投与毒性試験	25
(3)生殖発生毒性試験	25
(4)その他の特殊毒性	25
<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
1. 有効期間又は使用期限	26
2. 貯法・保存条件	26
3. 薬剤取扱い上の注意点	26
4. 承認条件	26
5. 包装	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	26
9. 薬価基準収載年月日	27
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	27
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. 再審査期間	27
13. 長期投与の可否	27
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	27
15. 保険給付上の注意	27
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
<b>XII. 参考資料</b>	
主な外国での発売状況	28
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	28

## 1. 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）に記載されている薬方（芍薬甘草湯）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「ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）」である。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1)本剤は2種類の生薬（カンゾウ、シャクヤク）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)効能及び効果は以下のとおりである。  
急激におこる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛
- (3)薬効薬理試験で、抗筋痙攣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

ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）

#### (2)洋名

TSUMURA Shakuyakukanzoto Extract Granules for Ethical Use

#### (3)名称の由来

ツムラ 株式会社ツムラの商号

芍薬甘草湯 本方は、芍薬と甘草の二味で構成されることから、構成生薬の名称に基づいて名付けられた。

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

芍薬甘草湯

#### (2)洋名（命名法）

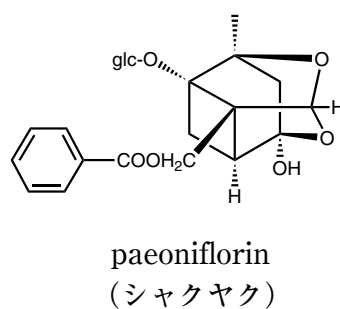
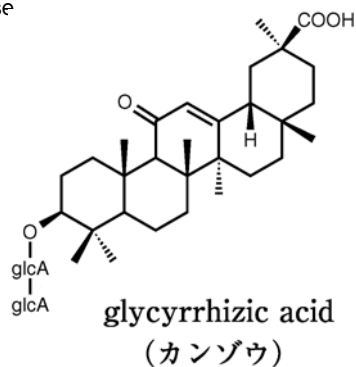
shakuyakukanzoto

### 3. 構造式又は示性式

[参考]

2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、カンゾウ由来のグリチルリチン酸、シャクヤク由来のペオニフロリン等が含有される。その代表的な成分の構造式を以下に示す。

glc A = glucuronic acid  
glc = glucose



### 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 - 68

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

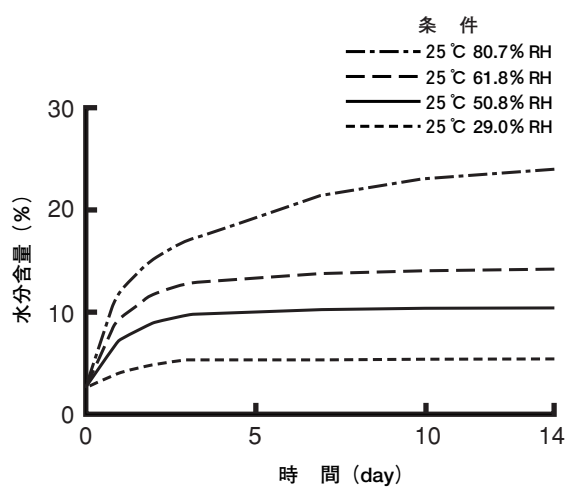
淡褐色～褐色の粉末で、わずかににおいがあり、味は甘い。

##### (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「芍薬甘草湯エキス」に準拠する。

#### 5. 有効成分の定量法

日本薬局方「芍薬甘草湯エキス」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	淡灰褐色	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0.62	約0.74	約39	約6.1

パウダーテスターによる (25℃ 50% RH)

#### (3) 識別コード

ツムラ/68

#### (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5.6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2.5gを含有する。

日局カンゾウ 6.0g 日局シャクヤク 6.0g

#### (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

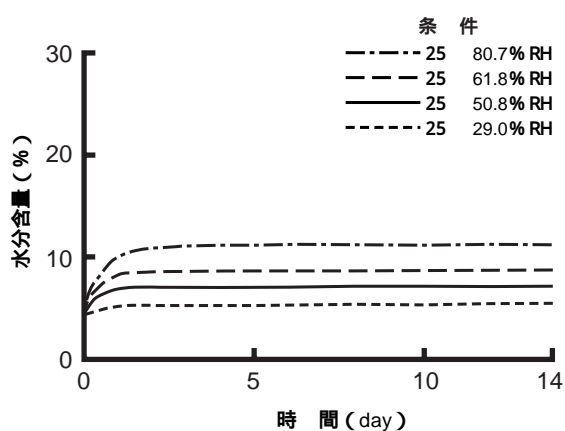
保存形態	保存条件	結果*
アルミ分包	室温5ヵ年	変化なし
ポリエチレンボトル	室温5ヵ年	変化なし

\*項目 (性状、確認試験、含量規格成分の定量値、製剤試験等)

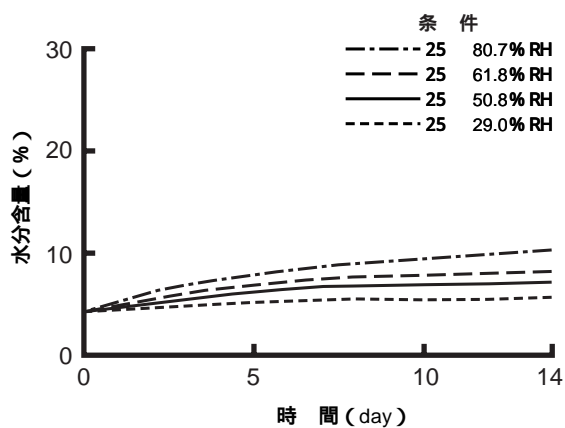
(2) 製剤の外観の変化 (開封後)

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。

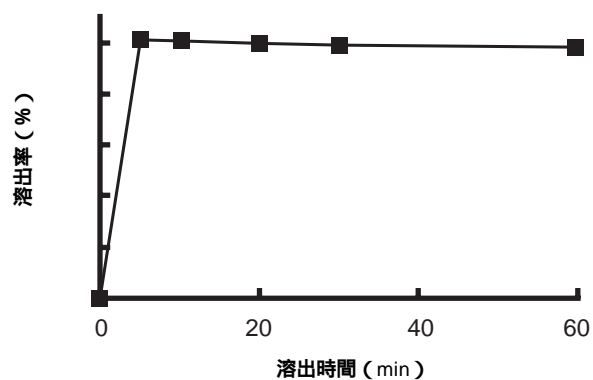
試験方法：日本薬局方「溶出試験法（パドル法）」による。

条件 試験サンプル量：2.5g

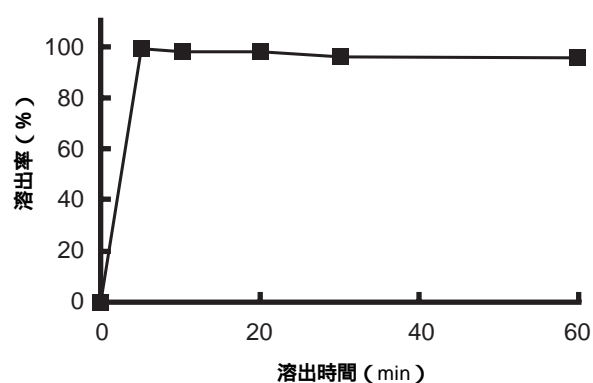
回転速度：100rpm

試験液：精製水

(1)グリチルリチン酸の溶出挙動



(2)パオニフロリンの溶出挙動



## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

### (1)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。

### (2)シャクヤク

薄層クロマトグラフィーにより「シャクヤク」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)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。

### (3)ペオニフロリン

本品中に含まれる「シャクヤク」由来のペオニフロリンを、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収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 <sup>3</sup> CFU/g 以下
	総真菌数		10 <sup>2</sup> 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。

測定は誘導結合プラズマ質量分析 (ICP - MS) 法で実施した。

元 素	Na	K	Ca	Mg	P	Fe	Al	Zn	I
一日換算量 (mg)	2.9	24.5	4.8	11.8	4.7	0.1	0.2	0.02	0.001未満
当 量 (mEq)	0.13	0.63	0.24	0.97	0.46	0.004	0.02	0.001	0.00001未満



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

急激におこる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛

[参考]

使用目標：急激に起こる筋肉（おもに下肢）の痙攣性疼痛ならびに腹部痙痛を訴える場合に用いる。

頓服あるいは他の処方と併用されることが多い。

### 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

[理由]

厚生労働省医薬局安全対策課長より通知された平成14年3月27日付医薬安発第0327001号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づき、上記の用法及び用量に関連する使用上の注意を記載した。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床効果

##### 1)肝硬変に伴う筋痙攣（こむら返り）

20例の肝硬変患者に1日7.5gを投与（頓服投与～3ヵ月）し、筋痙攣（こむら返り）に対する有効性を検討したところ、以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

	著効	有効
筋痙攣に対する作用	55 % (11/20)	45 % (9/20)

著効：筋痙攣の消失 有効：発現頻度50 %以下となったもの及び著明軽減

##### 2)糖尿病性神経障害に伴う筋痙攣（こむら返り）

12例の糖尿病患者に1日2.5～7.5gを4週間投与し、筋痙攣（こむら返り）に対する有効性を検討したところ、発現頻度及び全般改善度（回数、程度、患者の改善度）は、以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

	著明改善	改善
発現頻度	67 % (8/12)	25 % (3/12)
全般改善度	67 % (8/12)	33 % (4/12)

<発現頻度> 著明改善：筋痙攣の消失 改善：発現頻度50 %以下となったもの

3)透析に伴う筋痙攣（こむら返り）

21例の血液透析患者に、透析中あるいは透析後2.5～5.0gを頓服させ、筋痙攣（こむら返り）に対する有効性を検討したところ、以下のとおりであった。また、有効率\*は81.0%であった<sup>3)</sup>。

\*有効率：痙攣消退度（効果判定の平均値±標準偏差値）1以上を有効と考える。

	著効
筋痙攣に対する作用	52.4 % (11/21)

著効：筋痙攣の消失

4)腰部脊柱管狭窄症に伴う有痛性筋痙攣（こむら返り）

腰部脊柱管狭窄症患者21例に1日7.5gを服用させ、2週間目に筋痙攣（こむら返り）に対する有効性を検討したところ、以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

	著効	有効
筋痙攣に対する作用	38% (8/21)	52% (11/21)

著効：発現頻度が25%以下となったもの 有効：発現頻度が25%から50%以下となったもの

(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) ノルアドレナリン神経系活性化作用

脊髄内  $\alpha_2$ -アドレノセプターの機能が亢進した糖尿病マウスにおいて、脊髄の下行性ノルアドレナリン神経系を活性化した<sup>5)</sup>。

##### 2) 子宮収縮抑制作用

- ・プロスタグランジン (PG)  $F_{2\alpha}$  誘発ラット子宮筋収縮を抑制した (*in vitro*)<sup>6)</sup>。
- ・cytosolic phospholipase  $A_2$  (cPLA<sub>2</sub>) 活性を抑制することで、ヒト子宮筋培養細胞の PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、6-ketoPGF<sub>1 $\alpha$</sub>  の産生を抑制した (*in vitro*)<sup>7)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗筋痙攣作用

単離脛骨神経を電氣的に頻回刺激することにより誘発した筋痙攣モデルラットに十二指腸内投与したところ、腓腹筋の強縮が抑制された<sup>8)</sup>。

##### 2) 抗アロディニア作用

パクリタキセル誘発有痛性末梢神経障害マウスに誘発前日から6日間経口投与したところ、アロディニア\*の発生及び痛覚過敏が抑制された<sup>9)</sup>。

\*：非侵害性の機械刺激や触刺激を激痛として誤認識する病態

## 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

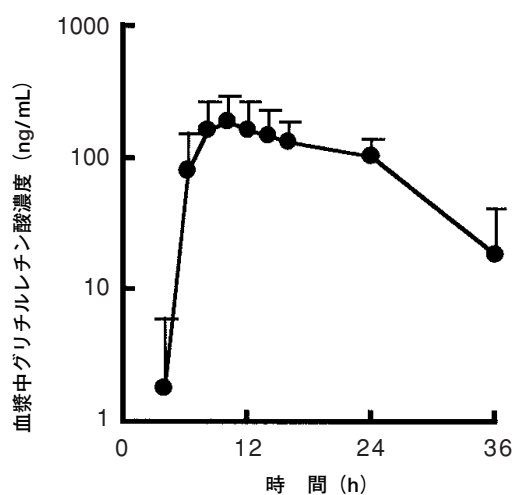
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「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

[参考] グリチルレチン酸

健康人12例にカンゾウエキス顆粒剤（カンゾウエキス粉末約0.63g\*を含む）を単回経口投与した際の血漿中において、グリチルリチン酸の代謝物であるグリチルレチン酸は下図のように推移した<sup>10)</sup>。



[平均値±標準偏差, HPLCにより測定]

#### グリチルレチン酸の薬物速度論的パラメータ

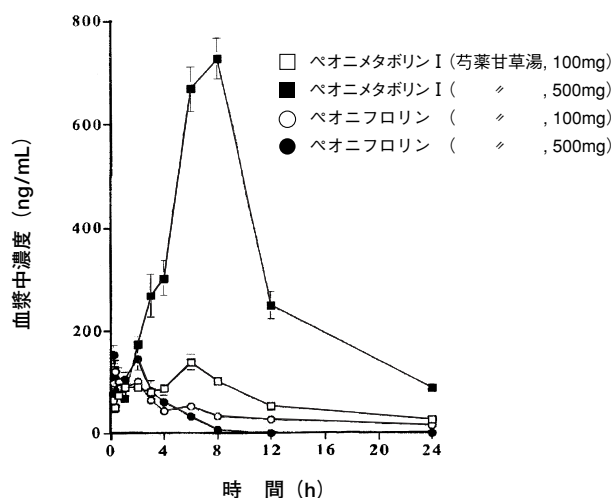
$t_{\max}^{10)}$ (h)	$C_{\max}^{10)}$ (ng/mL)	$t_{1/2}^{10)}$ (h)	AUC(0-lim) <sup>10)</sup> (ng·h/mL)	吸収速度定数 <sup>10)</sup> (h <sup>-1</sup> )	消失速度定数 <sup>10)</sup> (h <sup>-1</sup> )	みかけの 分布容積 <sup>10)</sup> (L)	みかけの クリアランス <sup>10)</sup> (mL/min)	血清蛋白 結合率 <sup>11)</sup> (%)
12.8±5.7 <sup>a)</sup>	228.0±105.7 <sup>a)</sup>	7.4±2.7 <sup>b)</sup>	3248.9±1146.0 <sup>a)</sup>	0.812±1.417 <sup>c)</sup>	0.096±0.039 <sup>c)</sup>	119.5±80.6 <sup>c)</sup>	154.6±39.1 <sup>c)</sup>	>99.9

平均値±標準偏差 a) n=12, b) n=9, c) n=11

\*グリチルリチン酸として60.2mg、グリチルレチン酸に換算すると34.4mg含有

[参考] ペオニフロリン、ペオニメタボリン I

ラットに芍薬甘草湯エキス末（ペオニフロリン含量2.7%）を100mgあるいは500mg経口投与した際の血漿中において、シャクヤクの成分であるペオニフロリン及びペオニフロリンの代謝物であるペオニメタボリン I の濃度は下図のように推移した<sup>12)</sup>。



[平均値 ± 標準誤差, n = 4, EIA により測定]

#### 薬物速度論的パラメータ

	投与量 (mg/rat)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·min/mL)
ペオニフロリン	100	128.5	5	921.2	48857
	500	153.5	5	69.1	32518
ペオニメタボリン I	100	141.7	360	508.7	102136
	500	726.5	480	325.8	469305

#### (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

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### (2)バイオアベイラビリティ

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### (3)消失速度定数

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### (4)クリアランス

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### (5)分布容積

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### (6)血漿蛋白結合率

「1. (3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

### 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

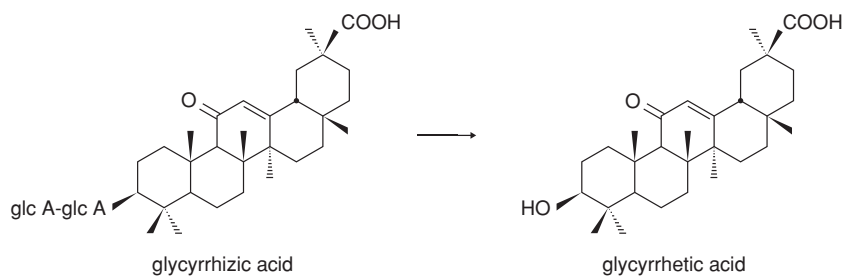
該当資料なし

### 5. 代謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

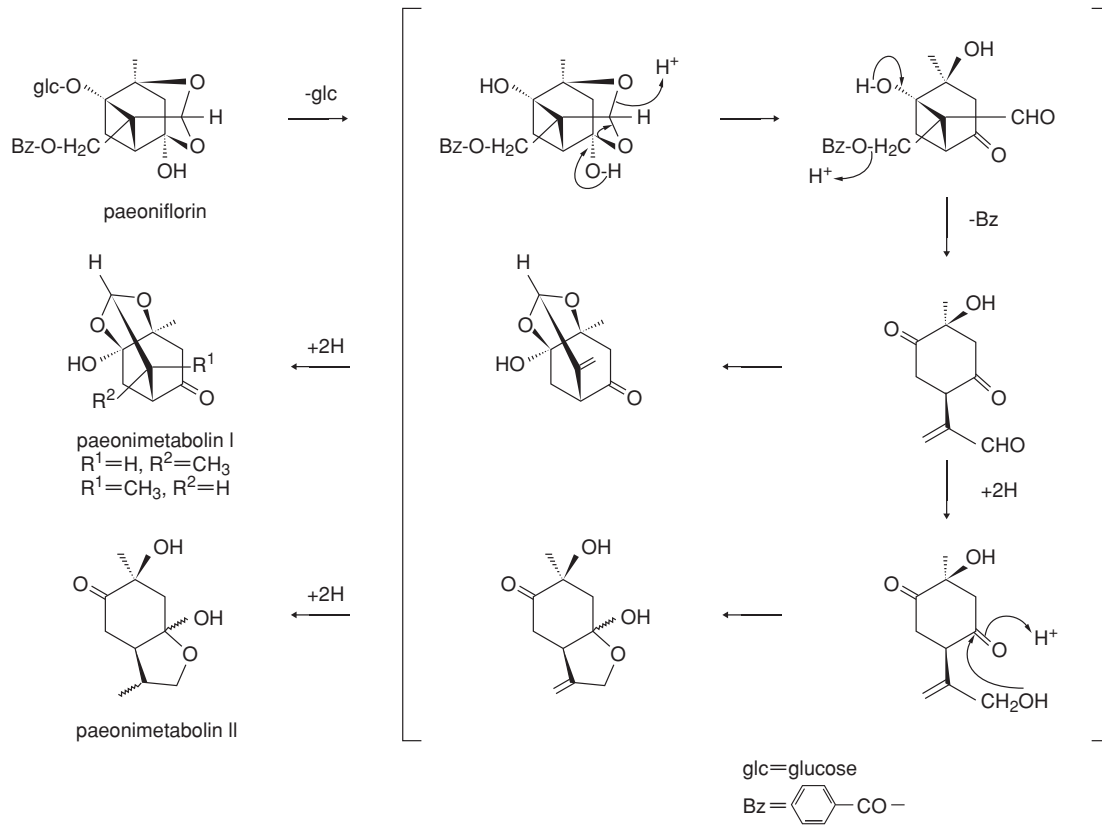
[参考]

1) 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*)<sup>13)</sup>



glc A=glucuronic acid

2) ヒト腸内細菌によるシャクヤクの成分ペオニフロリンの代謝経路 (*in vitro*)<sup>14) 15)</sup>



(2) 代謝に關与する酵素 (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

該当資料なし

(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

特になし

### 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. アルドステロン症の患者
2. ミオパチーのある患者
3. 低カリウム血症のある患者

[1～3：これらの疾患及び症状が悪化するおそれがある。]

[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む医薬品の取扱いについて」に基づき記載した。

### 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

Ⅳ. 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

高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）

[理由]

本剤との因果関係が否定できないうっ血性心不全、心室細動、心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）症例（企業報告）を検討したところ、高齢者で発症していたため、厚生労働省医薬局安全対策課長より通知された平成14年3月27日付医薬安発第0327001号による改訂と併せて、上記の慎重投与を記載した（自主改訂）。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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)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。

(2)カンゾウは多くの処方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。

(3)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

特になし

### (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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明である。

#### 1)重大な副作用と初期症状

1)間質性肺炎：咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常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、胸部CT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。

[理由]

本剤によると思われる間質性肺炎の企業報告の集積により、厚生労働省内で検討された結果、上記の副作用を記載した。（平成23年8月9日付薬食安発0809第1号「使用上の注意」の改訂について に基づく改訂）

[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：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。

4)ミオパチー：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) 4) 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する医薬品の取り扱いについて」に基づき、また、本剤によると思われる横紋筋融解症が報告されている（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、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<sup>16)17)</sup>。

3)うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む)：うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む) 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、動悸、息切れ、倦怠感、めまい、失神等の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]

厚生労働省医薬局安全対策課長より通知された平成14年3月27日付医薬安発第0327001号「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づき、上記の副作用を記載した。

[処置方法]

投与を中止し、病態に応じて適切な処置を行うこと。

例) うっ血性心不全の場合<sup>18)</sup>

安静による心拍数及び心仕事量の軽減、食塩制限と利尿剤による過剰体液の除去、酸素吸入、ACE阻害剤、ジギタリス製剤、亜硝酸剤の投与

例) 心室細動の場合<sup>19)</sup>

電氣的除細動、心肺蘇生、エピネフリンの投与、リドカインやプロカインアミドの静注による心室細動再発の防止

例) 心室頻拍の場合<sup>20)</sup>

電氣的除細動、心肺蘇生、Torsades de Pointes型心室頻拍には硫酸マグネシウムの静注、リドカインやプロカインアミドの静注による心室細動再発の防止

5)肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTPの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肝機能障害、黄疸の企業報告が集積されたため、厚生労働省医薬食品局安全対策課と検討の上、上記の副作用を記載した。（平成15年7月9日付事務連絡「医薬品の使用上の注意の改訂について」に基づく改訂）

[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
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	発疹、発赤、瘙痒等
消 化 器	悪心、嘔吐、下痢等

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。

**過敏症**

[理由]

本剤によると思われる発疹、発赤、瘙痒等が報告されている（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て改善するが、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悪心、嘔吐、下痢等が報告されている（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)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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。

## 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い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<sup>21)</sup>

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	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
中枢神経に対する作用				
自発運動量	マウス	8	0.5,1.0,2.0	作用なし
協調運動 (rotorod)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
麻酔作用 (ヘキソバルビタール)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
抗痙攣作用				
(電撃誘発)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
(ペンチレンテトラゾール)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
痙攣亢進作用				
(電撃誘発)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
(ペンチレンテトラゾール)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
鎮痛作用				
(Tail flick)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
(酢酸ライジング)	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
正常体温	ラット	5	0.5,1.0,2.0	作用なし
自律神経系、平滑筋に対する作用			濃度 (g/mL)	
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	6	10 <sup>-6</sup> ,10 <sup>-5</sup> ,10 <sup>-4</sup>	作用なし
呼吸・循環器系に対する作用				
呼吸、血圧、血流、心拍数	イヌ	4	0.5,1.0,2.0	作用なし
心電図				
(QRS duration)	イヌ	4	0.5,1.0,2.0	作用なし
(PR interval)	イヌ	4	0.5,1.0,2.0	作用なし
(QT interval)	イヌ	4	0.5,1.0,2.0	作用なし
消化器系に対する作用				
腸管輸送能	マウス	10	0.5,1.0,2.0	作用なし
水及び電解質代謝				
尿量	ラット	5	0.5,1.0,2.0	作用なし
尿中電解質 (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )	ラット	5	0.5,1.0,2.0	作用なし

まとめ

本剤は、すべての項目において、有意な作用は確認されなかった。

## 2. 毒性

### (1)単回投与毒性試験<sup>22)</sup>

動物種	投与経路	性別	概略の致死量(g/kg)
SD系ラット	経口	雄	>10
		雌	>10

### (2)反復投与毒性試験<sup>23)</sup>

SD系ラット雌雄に100、500、2500 mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、雌雄の2500 mg/kg/日で体重増加量の抑制、摂水量の増加及び血清グルコースの上昇が認められた。

1ヵ月の休薬により体重増加量及び血清グルコースには回復性が認められた。

### (3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (4)その他の特殊毒性

遺伝毒性<sup>24)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において遺伝毒性は認められなかった。



## 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〕芍薬甘草湯エキス細粒

クラシエ芍薬甘草湯エキス細粒

コタロー芍薬甘草湯エキス細粒

ジュンコウ芍薬甘草湯FCエキス細粒医療用

テイコク芍薬甘草湯エキス顆粒

マツウラ芍薬甘草湯エキス顆粒

本草芍薬甘草湯エキス顆粒-M

### 7. 国際誕生年月日

昭和61年3月5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3月5日

(61AM)1139



**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26年4月7日（薬食審査発0407第1号）

内 容：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**

平成14年3月8日付厚生労働省令第23号及び平成20年3月19日付厚生労働省告示第97号による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**

5200067D1049

**15. 保険給付上の注意**

特になし

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 森 能史・他. 日本臨床内科医会会誌. 1996, **11**(4), p.204.
- 2) 三浦義孝・他. 日本東洋医学雑誌. 1999, **49**(5), p.865.
- 3) 高須伸治・他. 漢方診療. 1996, **15**(5), p.24.
- 4) 高雄由美子・他. 痛みと漢方. 2004, **14**, p.62.
- 5) Omiya, Y. et al. J. Pharmacol. Sci. 2005, **99**(4), p.373.
- 6) 櫛引美代子・他. 秋田大学医療技術短期大学部紀要. 1998, **6**(2), p.141.
- 7) 柴田哲生・他. 日本産科婦人科学会雑誌. 1996, **48**(5), p.321.
- 8) Lee, K. K. et. al. J. Ethnopharmacol. 2013, **145**(1), p.286.
- 9) Hidaka, T. et al. Eur. J. Pain. 2009, **13**, p.22.
- 10) 株式会社ツムラ社内資料
- 11) Ishida, S. et al. Chem. Pharm. Bull. 1988, **36**(1), p.440.
- 12) Meselhy, R. et al. Natural Medicine. 1998, **52**(3), p.265.
- 13) Hattori, M. et al. Planta Med. 1983, **48**, p.38.
- 14) Hattori, M. et al. Chem. Pharm. Bull. 1985, **33**(9), p.3838.
- 15) Shu, Y. Z. et al. Chem. Pharm. Bull. 1987, **35**(9), p.3726
- 16) 塩之入 洋・他. 臨床水電解質. 1985, **4**(2), p.184.
- 17) 森本靖彦・他. 和漢医薬学会誌. 1991, **8**(1), p.1.
- 18) 日本病院薬剤師会編. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集2. じほう, 1998, p.104.
- 19) 日本病院薬剤師会編. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集1. じほう, 1997, p.124.
- 20) 日本病院薬剤師会編. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集1. じほう, 1997, p.108.
- 21) Takeda, S. et al. 応用薬理. 2003, **64**(1・2), p.23.
- 22) 株式会社ツムラ社内資料
- 23) 株式会社ツムラ社内資料
- 24) 窪庭晴男・他. 薬理と治療. 1999, **27**(suppl.6), p.1399.

### 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11月現在、外国では発売されていない。

## XIII. 備考