

## 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2008に準拠して作成

漢方製剤

クラシエ ショウ 小 サイ 柴 コ 胡 トウ 湯 エキス細粒  
 クラシエ ショウ 小 サイ 柴 コ 胡 トウ 湯 エキス錠

Kracie Shosaikoto Extract Fine Granules and Tablets

KB-9 (スティック包装)

EK-9 (スティック包装、バラ包装)

EKT-9(錠剤)

剤形	細粒剤・素錠
製剤の規格区分	処方箋医薬品以外の医薬品
規格・含量	細粒剤：本薬1日量(6.0g)中、日局小柴胡湯エキス5,400mgを含有する。 錠剤：本薬1日量(18錠)中、日局小柴胡湯エキス4,800mgを含有する。
一般名	和名：小柴胡湯 洋名：shosaikoto
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：細粒剤：1986年6月24日 錠剤：2007年3月15日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：細粒剤：2007年7月1日(販売名変更による) 錠剤：2007年7月6日(販売名変更による) 発売年月日：細粒剤：2007年7月1日(販売名変更による) 錠剤：2007年7月6日(販売名変更による)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：クラシエ株式会社 (細粒剤) 大峰堂薬品工業株式会社 (錠剤) 発売元：クラシエ薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	クラシエ薬品株式会社 医薬学術統括部 TEL 03(5446)3352 FAX 03(5446)3371 受付時間 10:00～17:00(土、日、祝日、弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kampoyubi.jp/">http://www.kampoyubi.jp/</a>

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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯☒……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………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. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 調整法及び溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）……………7
7. 溶出性……………7
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………9
10. 製剤中の有効成分の定量法……………10
11. 力価……………12
12. 混入する可能性のある夾雑物☒……………12
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報……………12
14. その他……………12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………13
2. 用法及び用量……………13
3. 臨床成績……………13

## 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☒……………15
2. 薬理作用……………15

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………16
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 吸収……………17
4. 分布……………18
5. 代謝……………19
6. 排泄……………20
7. 透析等による除去率……………20

## 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……………21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
5. 慎重投与内容とその理由……………22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法☒……………22
7. 相互作用……………22
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………25
11. 小児等への投与……………25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………25
13. 過量投与……………25
14. 適用上の注意……………25
15. その他の注意……………25
16. その他……………25

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………26
2. 毒性試験……………27

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………28
2. 有効期間又は使用期限……………28
3. 貯法・保存条件……………28
4. 薬剤取扱い上の注意点……………28
5. 承認条件等☒……………28
6. 包装……………28
7. 容器の材質……………28
8. 同一成分・同効薬……………29
9. 国際誕生年月日……………29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………29
11. 薬価基準収載年月日……………29
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………29
14. 再審査期間……………29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………29
16. 各種コード……………29
17. 保険給付上の注意……………29

## XI. 文献

1. 引用文献……………30
2. その他の参考文献……………30

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………30
2. 海外における臨床支援情報……………30

## XIII. 備考

- その他の関連資料……………30

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

小柴胡湯は漢方の古典「傷寒論」、「金匱要略」に記載されている処方である。

クラシエ小柴胡湯エキス細粒・錠は原典に基づいた処方を水抽出後エキス化し、服用しやすい細粒・錠にした漢方製剤で、「厚生省薬務局薬審第120号通知（昭和60年5月31日付）」に従い製造申請し、承認されたものである。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)本薬はサイコ(柴胡)、オウゴン(黄芩)、ニンジン(人參)など7種の生薬を、湯剤の品質により近づけることを基本理念として水抽出した後エキス化し、さらに服用しやすい細粒・錠にした漢方エキス製剤である。

(2)本薬は、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に適応し、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、産後回復不全の改善、ならびに慢性肝炎における肝機能障害の改善を目的として処方される。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

細粒剤：クラシエ小柴胡湯エキス細粒

錠剤：クラシエ小柴胡湯エキス錠

#### (2) 洋名

細粒剤：Kracie Shosaikoto Extract Fine Granules

錠剤：Kracie Shosaikoto Extract Tablets

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

小柴胡湯（該当しない）

#### (2) 洋名（命名法）

shosaikoto（該当しない）

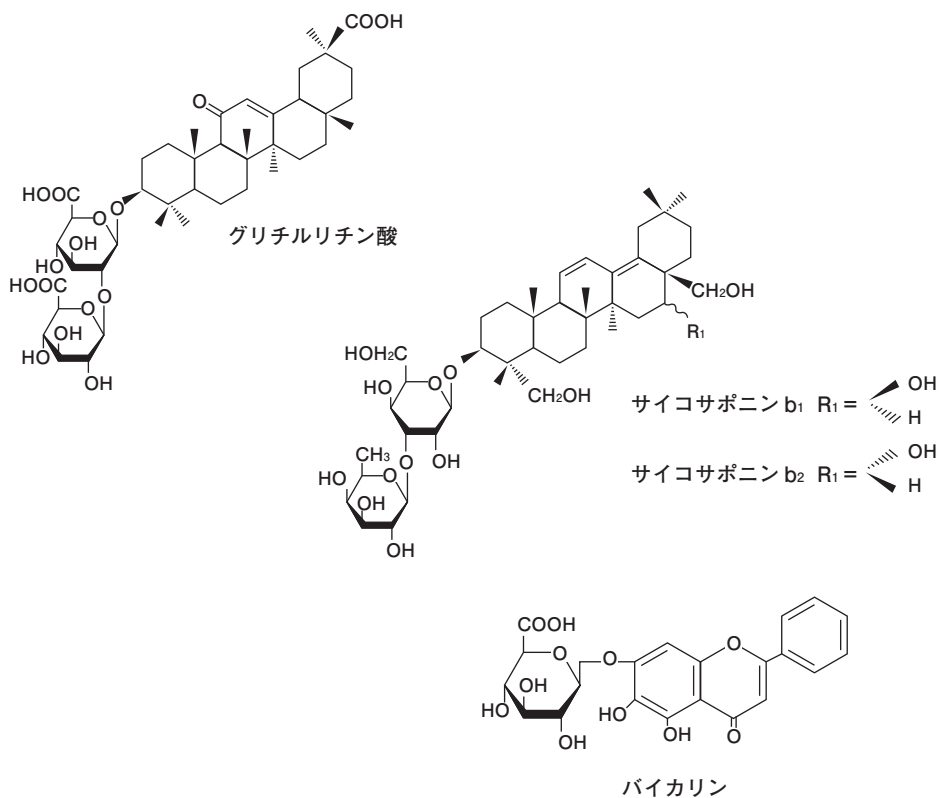
#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

#### [参考]

本薬の主成分は特定できないが、原薬中にカンゾウ由来のグリチルリチン酸、オウゴン由来バイカリン、サイコ由来のサイコサポニン類（b<sub>1</sub>、b<sub>2</sub>）などが含まれている。



#### 4. 分子式及び分子量

[参考]

グリチルリチン酸 ( $C_{42}H_{62}O_{16}$  : 822.94)

バイカリン ( $C_{21}H_{18}O_{11}$  : 446.37)

サイコサポニン類 ( $C_{42}H_{68}O_{13}$  : 780.99)

#### 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 細粒剤 : KB-9、EK-9

錠 剤 : EKT-9

#### 7. CAS登録番号

該当しない

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

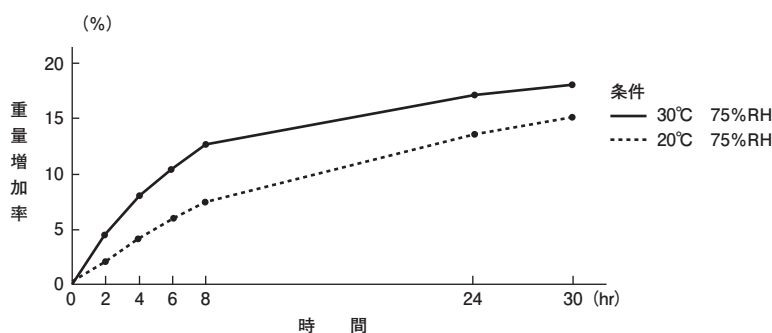
淡かっ色～かっ色の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに甘く苦い。

##### (2) 溶解性

特定できない

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度は特定できない。



##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

特定できない

##### (5) 酸塩基解離定数

特定できない

##### (6) 分配係数

特定できない

##### (7) その他の主な示性値

水溶液（5→100）のpHは約5.3である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品を開封し、室温に保存した場合、吸湿により外観の変化は認められるが、成分含量には変化がなかった。

また、密封状態では安定であった。

#### 3. 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。

#### 4. 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、規格及び性状

商品名	性状			
	色調	形状	味	におい
クラシエ 小柴胡湯 エキス細粒	淡黄かっ色 ～黄かっ色	細粒	わずかに 甘く苦い	特異なにおい がある

商品名	剤形 (色, 形状)	外形	大きさ
クラシエ 小柴胡湯 エキス錠	淡かっ色 ～かっ色 素錠	表 裏 側面 	直径 9.2mm 厚さ 4.8mm 重量 330mg
	ほとんどにおいはないか、わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに甘く、後に苦い		

#### (2) 製剤の物性

##### ■細粒剤

粒度分布	日局製剤総則顆粒剤（細粒剤）に適合 18号ふるい通過量 100% 30号ふるい残留量 10%以下
安息角	40°以下
かさ密度	(ゆるみ) 約0.6g/mL

##### ■錠剤

崩壊試験	30分以内（日局一般試験法・崩壊試験法による）
------	-------------------------

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

##### ■細粒剤

本薬1日量(6.0g)中、下記の混合生薬より抽出した日局小柴胡湯エキス5,400mgを含有する。

日局 サ イ コ (柴胡) ……………7.0g	日局 ニ ン ジ ン (人参) ……………3.0g
日局 ハ ン ゲ (半夏) ……………5.0g	日局 カ ン ゾ ウ (甘草) ……………2.0g
日局 オ ウ ゴ ン (黄芩) ……………3.0g	日局 シ ョ ウ キ ョ ウ (生姜) ……………1.0g
日局 タ イ ソ ウ (大棗) ……………3.0g	

■錠 剤

本薬1日量(18錠)中、下記の混合生薬より抽出した日局小柴胡湯エキス4,800mgを含有する。

日局 サ イ コ (柴胡) ……………7.0g    日局 ニ ン ジ ン (人參) ……………3.0g  
 日局 ハ ン ゲ (半夏) ……………5.0g    日局 カ ン ゾ ウ (甘草) ……………2.0g  
 日局 オ ウ ゴ ン (黄芩) ……………3.0g    日局 シ ョ ウ キ ョ ウ (生姜) ……………1.0g  
 日局 タ イ ソ ウ (大棗) ……………3.0g

(2) 添加物

■細粒剤

添加物として日局ステアリン酸マグネシウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、含水二酸化ケイ素を含有する。

■錠 剤

添加物として日局ラウリル硫酸ナトリウム、日局ステアリン酸マグネシウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局クロスカルメロースナトリウムを含有する。

(3) その他

該当しない

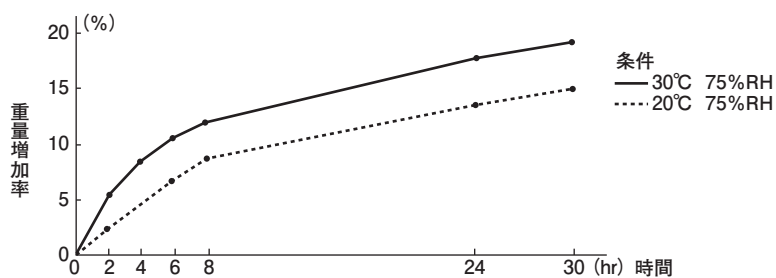
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

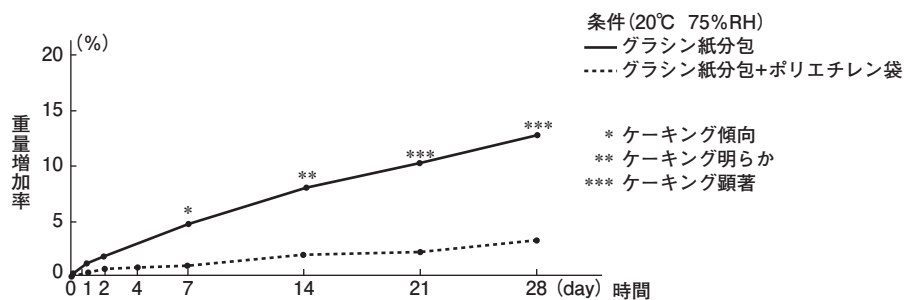
4. 製剤の各種条件下における安定性

	保 存 条 件	安 定 性	
		細粒剤	錠 剤
分 包 品	室 温                      3年	安 定	安 定
	40℃, 75% R.H. 6ヵ月	安 定	安 定
ポリエチレン製容器	室 温                      3年	安 定	
	40℃, 75% R.H. 6ヵ月	安 定	
グラシン紙分包 + ポリエチレン袋	室 温                      4週間	安 定	
	20℃, 75% R.H. 4週間	安 定	

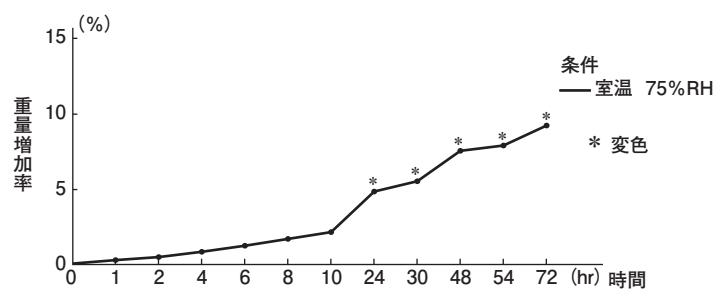
未包装細粒の吸湿曲線



### グラシン紙分包細粒の吸湿曲線



### 未包装錠の吸湿曲線



## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

細粒剤：該当資料なし

錠 剤 ☒ 該当しない

## 7. 溶出性

「日局」溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行った。

試験液：水 (液温：37 ± 0.5°C、液量：900mL)

回転数：100rpm

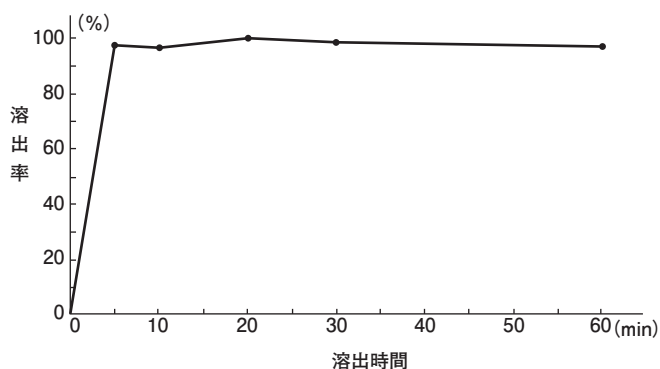
試料：本薬 2.0g

サンプリング量：約 3.5mL (液量補正なし)

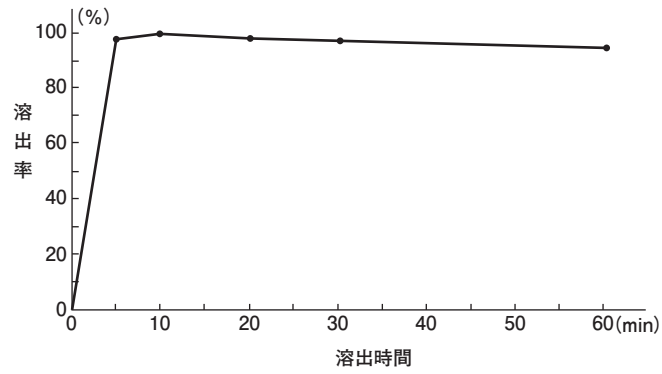
サンプリング時間：5分、10分、20分、30分、60分

### (1) 細粒剤の溶出試験成績

#### ① グリチルリチン酸の溶出挙動

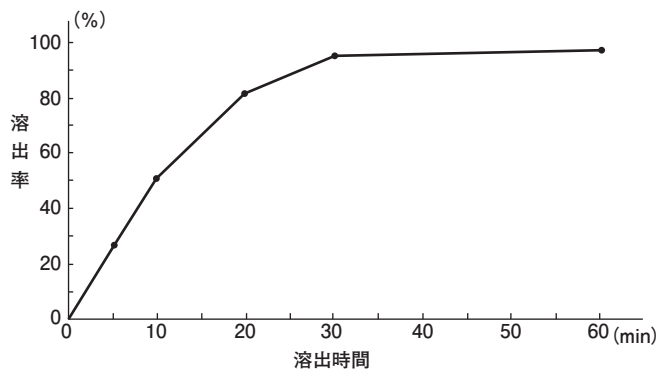


② バイカリンの溶出挙動

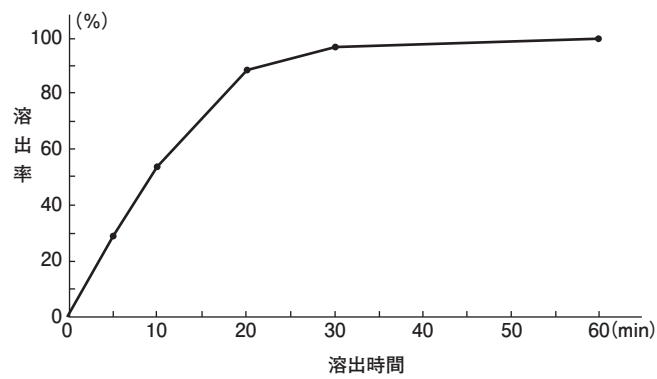


(2) 錠剤の溶出試験成績

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



8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

### ■細粒剤

#### (1) カンゾウ

液体クロマトグラフィーにより「カンゾウ」由来のグリチルリチン酸を確認する。

#### (2) オウゴン

液体クロマトグラフィーにより「オウゴン」由来のバイカリンを確認する。

#### (3) サイコ

液体クロマトグラフィーにより「サイコ」由来のサイコサポニンを確認する。

#### (4) 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。

試料溶液：n-ブタノール抽出物

展開溶媒：クロロホルム / メタノール / 水混液の下層

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に希硫酸を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応するRf値にスポットを示し、その色は等しい（Rf値0.3付近、赤紫色）。

#### (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6-ジンゲロールのスポットを確認する。

試料溶液：エーテル抽出物

展開溶媒：クロロホルム / アセトン混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板にp-アニスアルデヒド・硫酸試液を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応するRf値にスポットを示し、その色は等しい（Rf値0.3付近、赤褐色）。

### ■錠剤

#### (1) カンゾウ

薄層クロマトグラフィーにより「カンゾウ」由来のフラボノイドのスポットを確認する。

試料溶液：メタノール抽出物

展開溶媒：クロロホルム / メタノール / 水混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に硫酸を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応するRf値にスポットを示し、その色は等しい（Rf値0.3付近、黄褐色）。

#### (2) オウゴン

薄層クロマトグラフィーにより「オウゴン」由来のバイカレインのスポットを確認する。

試料溶液：クロロホルム抽出物

展開溶媒：シクロヘキサン / アセトン / エーテル / 氷酢酸混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に塩化第二鉄試液を噴霧するとき、試料溶液は標準溶液に対応するRf値にスポットを示し、その色は等しい（Rf値0.3付近、黒褐色）。

(3)サイコ

薄層クロマトグラフィーにより「サイコ」由来のサイコサポニンのスポットを確認する。

試料溶液：メタノール抽出物

展開溶媒：クロロホルム / メタノール / 水混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に水を噴霧するとき、試料溶液は標準溶液に対応する Rf 値にスポットを示し、その色は等しい (Rf 値 0.3 付近、白色)。

(4)ニンジン

薄層クロマトグラフィーにより「ニンジン」由来のサポニンのスポットを確認する。

試料溶液：メタノール抽出物

展開溶媒：クロロホルム / メタノール / 水混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に硫酸を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応する Rf 値にスポットを示し、その色は等しい (Rf 値 0.3 付近、暗赤紫色)。

(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。

試料溶液：エーテル抽出物

展開溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板に p-アニスアルデヒド試液を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応する Rf 値にスポットを示し、その色は等しい (Rf 値 0.3 付近、赤紫色)。

(6)タイソウ

薄層クロマトグラフィーにより「タイソウ」由来のスポットを確認する。

試料溶液：メタノール抽出物

展開溶媒：シクロヘキサン / 酢酸エチル / 氷酢酸混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：展開した薄層板にニンヒドリンのアセトン溶液を噴霧し、加熱するとき、試料溶液は標準溶液に対応する Rf 値にスポットを示し、その色は等しい (Rf 値 0.3 付近、帯赤暗褐色)。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

### ■細粒剤

(1)無水エタノールエキス

本品中に含まれる原薬由来の無水エタノールエキスの量を測定する試験である。

抽出溶液：無水エタノール

操作方法：「日局」生薬試験法－エキス含量の項、エーテルエキス定量法に準じて行う。

(2)イソプロパノールエキス

本品中に含まれる原薬由来のイソプロパノールエキスの量を測定する試験である。

抽出溶液：イソプロパノール

操作方法：「日局」生薬試験法－エキス含量の項、エーテルエキス定量法に準じて行う。

(3) 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の量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：50%メタノール抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：メタノール/リン酸緩衝液混液

流量：グリチルリチン酸の保持時間が約20分になるよう調整する。

(4) バイカリン

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

試料溶液：リン酸緩衝液/メタノール混液抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：276nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸緩衝液/アセトニトリル混液

流量：バイカリンの保持時間が約8分になるよう調整する。

(5) サイコサポニン類

本品中に含まれる「サイコ」由来のサイコサポニン b<sub>1</sub> と b<sub>2</sub> の量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：50%メタノール抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム溶液/アセトニトリル混液

流量：サイコサポニン b<sub>1</sub> の保持時間が約25分になるよう調整する。

■錠剤

(1) 無水エタノールエキス

本品中に含まれる原薬由来の無水エタノールエキスの量を測定する試験である。

抽出溶液：無水エタノール

操作方法：「日局」生薬試験法—エキス含量の項、エーテルエキス定量法に準じて行う。

(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の量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：移動相抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～8mm、長さ10～30cmのステンレス管又はポリエチレン管に4～10  $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：室温

移動相：トリエチルアミン-リン酸緩衝液/アセトニトリル混液

流量：毎分1.0mLの一定量

(3) バイカリン

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

試料溶液：移動相抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～8mm、長さ10～30cmのステンレス管又はポリエチレン管に4～10  $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：室温

移動相：トリエチルアミン-リン酸緩衝液/アセトニトリル混液

流量：毎分1.0mLの一定量

(4) サイコサポニン類

本品中に含まれる「サイコ」由来のサイコサポニン b<sub>1</sub> と b<sub>2</sub> の量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：水/メタノール混液抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4～8mm、長さ10～30cmのステンレス管又はポリエチレン管に4～10  $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：室温

移動相：トリエチルアミン-リン酸緩衝液/アセトニトリル/メタノール混液

流量：毎分1.5mLの一定量

11. 力 価

該当しない

12. 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

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. そ の 他

無機元素含有量

(単位：ppm)

	Na	K	Ca	Mg	P	Fe	Al	Zn
細粒剤	1,890	13,500	1,260	3,250	1,950	319	758	12
錠 剤	14,000	13,900	2,290	2,270	1,450	113	257	6



## 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

### 2. 用法及び用量

#### (1)用法

食前または食間

#### (2)用量

通常、成人1日6.0g(細粒剤)又は18錠(錠剤)を2～3回に分割し、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)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

[肝機能改善]<sup>1) 2)</sup>

慢性活動性肝炎と診断された116例を対象に小柴胡湯エキス細粒1日6.0gを12週間経口投与した二重盲検比較試験において、血清トランスアミナーゼの有意な低下がみられ、本剤の肝機能障害の改善効果が認められた。

#### (3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

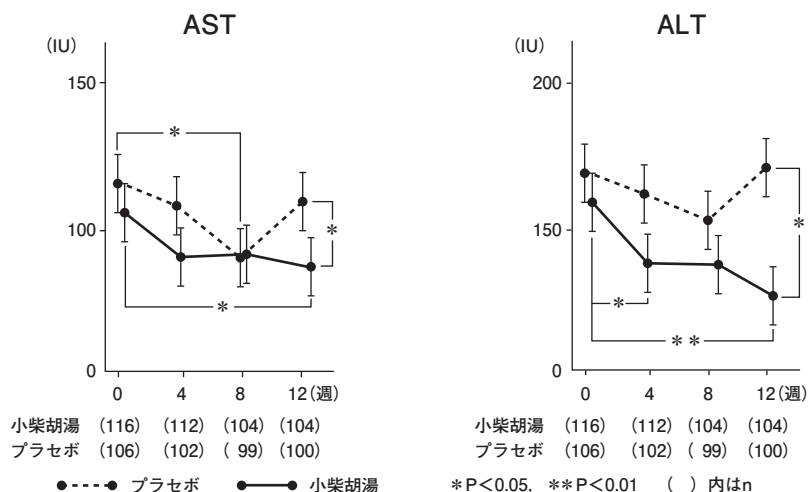
##### 1)無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2)比較試験

[慢性活動性肝炎に対する多施設二重盲検比較試験]<sup>1)～3)</sup>

- ①肝生検により慢性活動性肝炎と診断された222例を対象に、小柴胡湯エキス細粒1日6.0gを12週間投与した二重盲検比較試験において、プラセボ群に比較して有意な肝機能改善効果が認められた。



- ② AST および ALT の投与前値を 100 とし、個々の症例の投与後の値を百分率で表し、その改善度を一定の基準に基づいて判定した結果、ALT の改善度評価において U 検定で両群間に有意な差が認められた。また、AST、ALT とも悪化率において  $\chi^2$  検定で両群間に有意な差が認められた。

#### ASTの改善度評価

	n	改 善			不 変	悪 化		
		著明	中等度	軽度		軽度	中等度	高度
小柴胡湯群	104	9( 9)	16(15)	20(19)	35(34)	13(13)	6( 6)	5( 5)
プラセボ群	100	7( 7)	14(14)	14(14)	29(29)	12(12)	8( 8)	16(16)
$\chi^2$ 検 定		N.S.				p<0.05		
U 検 定		p<0.1						

括弧内は百分率、 $\chi^2$ 検定はそれぞれ軽度改善以上、軽度悪化以下による

#### ALTの改善度評価

	n	改 善			不 変	悪 化		
		著明	中等度	軽度		軽度	中等度	高度
小柴胡湯群	104	8( 8)	17(16)	29(28)	29(28)	10(10)	5( 5)	6( 6)
プラセボ群	100	7( 7)	14(14)	19(19)	23(23)	13(13)	12(12)	12(12)
$\chi^2$ 検 定		p<0.1				p<0.01		
U 検 定		p<0.05						

括弧内は百分率、 $\chi^2$ 検定はそれぞれ軽度改善以上、軽度悪化以下による

- ③ 副作用解析対象となった小柴胡湯群 117 例およびプラセボ群 106 例のうち、それぞれ 11 例(9.4%)および 3 例(2.8%)にみられたが、いずれも軽度で重篤なものはない。

#### 副作用

	小柴胡湯	プラセボ	検 定
副作用報告例数	11	3	p<0.05
低カリウム血症	2	1	N.S.
肝機能悪化	1	0	N.S.
嘔気	2	0	N.S.
食欲不振	2	0	N.S.
右季肋部圧迫感	0	1	N.S.
全身倦怠感	1	0	N.S.
心窩部不快・腹部膨満感	1	0	N.S.
血圧上昇	0	1	N.S.
下痢	1	0	N.S.
舌のしびれ	1	0	N.S.

#### 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

#### (6) 治療的使用

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

特定できない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

該当資料なし

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 実験的肝障害抑制作用<sup>4)</sup>

ブタ血清誘発ラット肝障害に対して、4.5%混餌投与により、肝機能値(AST、ALT、ALP)、線維化マーカー(肝ヒドロキシプロリン含量、レチノイド含量)に有意な改善を認めた。また、摘出肝臓の肝線維化率、 $\alpha$ -平滑筋アクチン及びED1・ED2陽性細胞はそれぞれ減少した。 $\alpha$ -平滑筋アクチン陽性細胞の増加抑制作用は、ED1及びED2陽性細胞の抑制作用に比較して強い傾向がみられた。

##### ② インターフェロン誘導作用<sup>5)</sup>

マウス腹腔内に100および250mg/kgを投与したところ、9～16時間後の血清中インターフェロン $\alpha/\beta$ 活性が5～20倍に上昇した。

##### ③ 抗炎症作用<sup>6)</sup>

ラットカラゲニン足浮腫に対して20～100mg/kg腹腔内投与で抑制作用を示した。

##### ④ 活性酸素生成作用(*in vitro*)<sup>7)</sup>

モルモット腹腔好中球の活性酸素生成を抑制した。

##### ⑤ 脂質過酸化反応抑制作用(*in vitro*)<sup>8)</sup>

ラット肝ミトコンドリア膜の脂質過酸化反応(マロンディアルデヒドの生成)を著明に抑制した。

##### ⑥ 抗体産生増強作用<sup>9)</sup>

マウス腹腔内に0.01、0.1および1mg/headを投与したところ、3日目のポリクローナル抗体産生の増強が用量依存性に認められた。

##### ⑦ マクロファージ活性化作用<sup>10)</sup>

マウス腹腔内に3mg/headを投与したところ、4日目をピークとして、腹腔マクロファージの貪食能増強作用が認められた。

##### ⑧ 胃粘膜損傷抑制作用<sup>11)</sup>

エタノールおよびアスピリンによるラット胃粘膜損傷に対して、100～500mg/kg経口投与で用量依存性の抑制作用を示した。

##### ⑨ 胃酸分泌抑制作用<sup>11)</sup>

ペントガストリンおよび2-デオキシグルコース刺激によるラット胃酸分泌に対して、10～100mg/kg腹腔内投与で用量依存性の抑制作用を示した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

本薬は多成分の混合物であり、活性本体を特定するに至っていない。

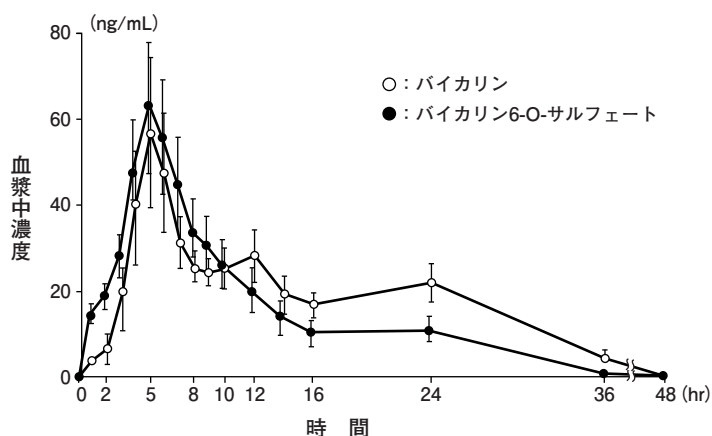
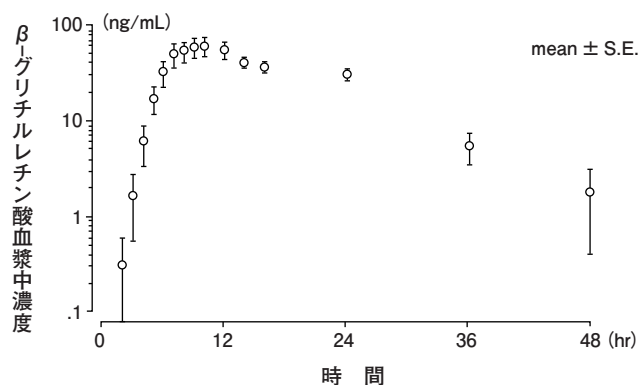
#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

(参考)

健常男子 14 名にエキス細粒 6.0g (1 日量に相当) を経口投与した場合の血漿中  $\beta$ -グリチルレチン酸濃度およびバイカリン・バイカリン代謝物(バイカリン 6-O-サルフェート)の推移は以下のごとくである (HPLC により測定)。<sup>12) 13)</sup>



#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

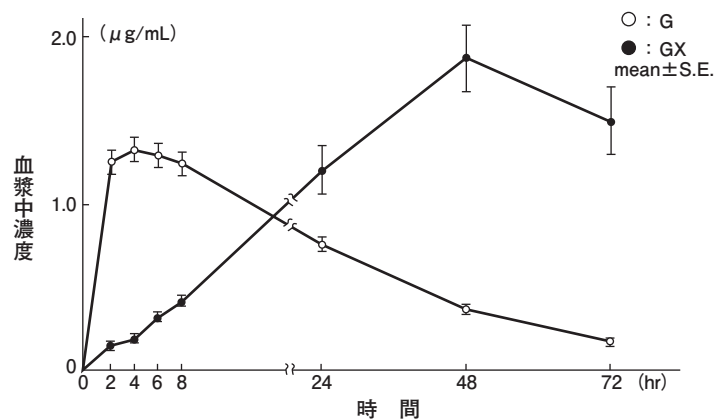
該当資料なし

## 3. 吸 収

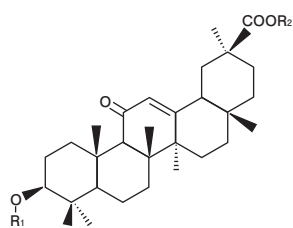
該当資料なし

### [参考]

- ①カンゾウの主成分であるグリチルリチン酸(G)をビーグル犬(n= 5)に15mg/kg 経口投与した場合、血漿中に未変化体(G)とその主代謝物と考えられるグリチルレチン酸-3, 30-ジグルクロナイド(GX)および少量のグリチルレチン酸-3-グルクロナイド(GA-3-glcUA)が認められた<sup>14)</sup>。



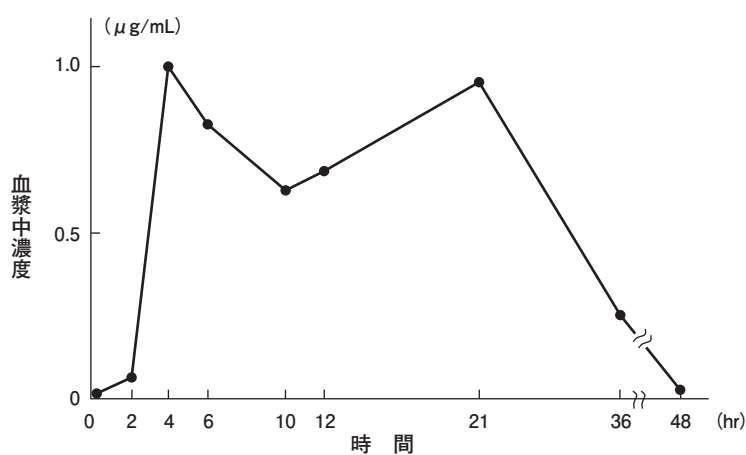
一方、胆汁中には未変化体(G)、主代謝物(GX)、および代謝中間体と考えられる GA-3-glcUA 以外にグリチルレチン酸-30-グルクロナイド(GA-30-glcUA)が認められた<sup>14)</sup>。



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
G	glcUA <sup>2-1</sup>	H
GX	glcUA	glcUA
GA-3-glcUA	glcUA	H
GA-30-glcUA	H	glcUA

glcUA: β-D-グルクロン酸

②オウゴンの主成分であるバイカリンをラット(n = 3)に100mg/kg 経口投与した場合の血漿中濃度の推移<sup>15)</sup>。



#### 4. 分 布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

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

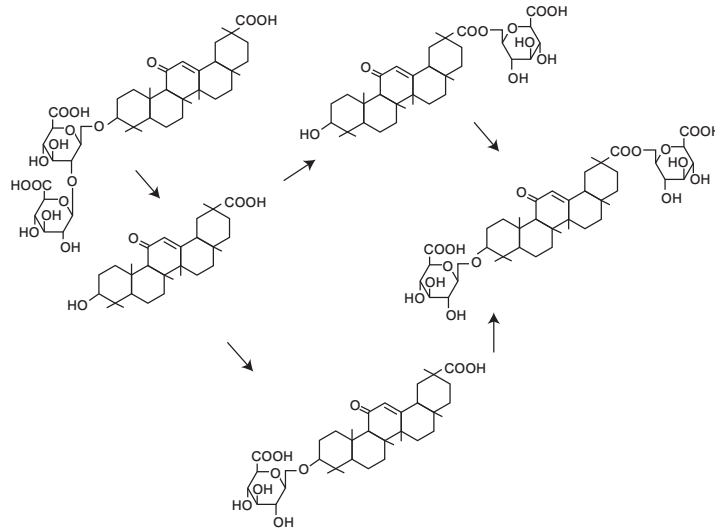
## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

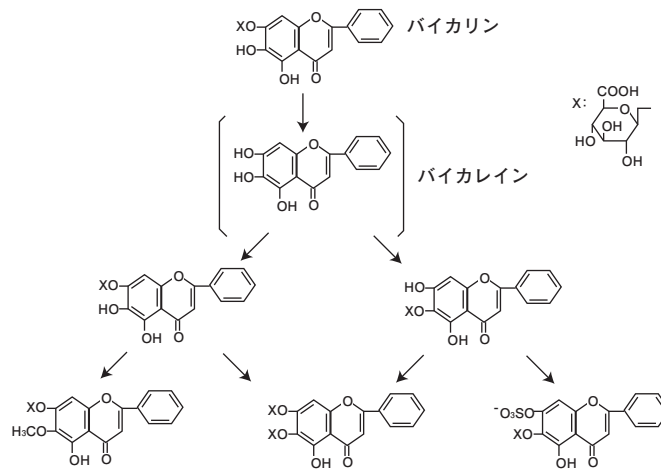
該当資料なし

#### [参考]

① グリチルリチン酸をイヌに経口投与した場合の推定代謝経路<sup>14)</sup>。

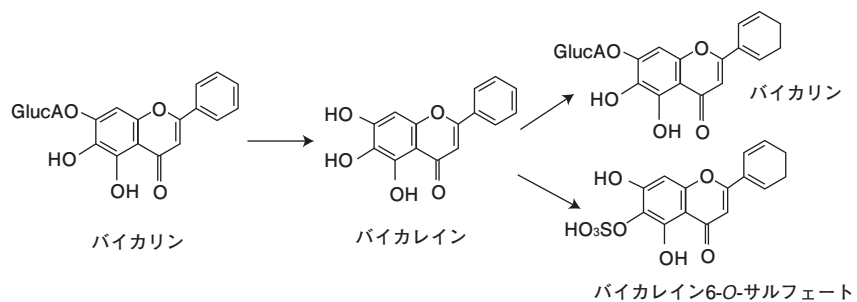


② バイカリン及びバイカレインをラットに経口投与した場合の推定代謝経路<sup>15)</sup>。



ラットにおける主要代謝物はジグルクロナイド体である。

③ 健常男子14名にエキス細粒6.0gを経口投与した場合の推定代謝経路<sup>13)</sup>。



GlucA : glucuronide.

(2)代謝に関する酵素(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)排泄部位及び経路

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

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〕

#### (解説)

本剤によると思われる間質性肺炎の報告が集積されたため、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」に基づき記載した（企業報告）。

小柴胡湯の間質性肺炎については、インターフェロン- $\alpha$ 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（原則禁忌を含む）

#### 〔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）
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。〕

#### (解説)

1. 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」に基づき記載した。インターフェロン- $\alpha$ 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- $\beta$ 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. 3. 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を基準とした。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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<sup>3</sup>以下の患者 [肝硬変に移行している可能性がある。]

(解説)

- (2) 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小柴胡湯を投与中は、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。

(解説)

- (1) 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- $\alpha$ インターフェロン- $\beta$	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

(解説)

本剤との併用により間質性肺炎の報告が集積され、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」によりインターフェロン製剤全てを禁忌としたため記載した（企業報告）。

## (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。

(解説)

本剤にはカンゾウが1日量として2.5g未満含まれているため、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扱いについて」に基づき記載した。

## 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。

(解説)

平成9年4月25日付薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、副作用に関する報告が自発報告によるため発現頻度が不明である旨を記載した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 1) 間質性肺炎：

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。

#### 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。

#### 3) ミオパチー：

低カリウム血症の結果としてミオパチーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、四肢痙攣・麻痺等の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) 肝機能障害、黄疸：

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 $\gamma$ -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。

(解説)

[間質性肺炎]

本剤によると思われる間質性肺炎の報告が集積されたため、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」に基づき記載した(企業報告)。

[偽アルドステロン症]、[ミオパチー]

本剤にはカンゾウが含まれているため、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」および平成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」に基づき記載した。また、本剤によると思われる横紋筋融解症の報告が集積されたため記載した(企業報告)。

[肝機能障害、黄疸]

本剤によると思われる肝機能障害、黄疸の報告が集積されたため記載した(企業報告、文献学会)。

### (3) 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	食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘等
泌尿器 <sup>注2)</sup>	頻尿、排尿痛、血尿、残尿感、膀胱炎等

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。  
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。

(解説)

記載項目は、重篤度の高いものから順に記載し、重篤度が同程度のものは全身症状から局所症状へ、また、局所症状は体の上部より順次記載した。

局所症状の中で、「消化器」はその発現頻度の高いものから記載し、発現頻度の不明なものについては、体の上部症状より記載した。

[過敏症]

本剤にはニンジンが含まれているため、発疹、発赤、瘙痒等の過敏症状があらわれるおそれがあり、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ため記載した。

[消化器]

本剤によると思われる食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘等の消化器症状が文献学会で報告されているため記載した。

[泌尿器]

本剤によると思われる泌尿器症状の報告が集積されたため、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」に基づき記載した(企業報告、文献学会)。

### (4) 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

### (5) 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

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用 (3) その他の副作用 過敏症」の項を参照のこと。

## 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。

(解説)

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. 適用上の注意

該当しない

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### ① 中枢神経系(マウス)<sup>6)</sup>

- 1) マウス自発運動量を 100 および 500mg/kg、i.p. で低下させた。
- 2) マウス正常体温を 100mg/kg、i.p. で一過性に下降させた。
- 3) マウス酢酸 writhing を 1,000mg/kg、s.c. で抑制した。

##### ② 呼吸器・循環器系(ネコ、*in vitro*)<sup>6)</sup>

- 1) ネコの呼吸数を 50mg/kg、i.v. で増加させた。
- 2) ネコの血圧を 10 および 50mg/kg、i.v. で用量依存的に下降させた。しかし、心拍数には影響を及ぼさなかった。
- 3) モルモット摘出心房筋の収縮力および拍動数に対し  $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/mL の濃度で影響を及ぼさなかった。

##### ③ 消化器系(ラット、マウス、*in vitro*)<sup>6)</sup>

- 1) 幽門結紮ラットの胃液分泌を 4 および 20mg/kg、i.p. で用量依存的に抑制した。
- 2) ラットインドメタシン潰瘍を 500mg/kg、i.p. で抑制した。
- 3) ラット胆汁分泌を 20 および 100mg/kg、i.p. で影響を及ぼさなかった。
- 4) マウスの小腸炭末輸送に対し、20mg/kg、i.p. で影響を及ぼさなかった。
- 5) ウサギ摘出回腸の自動運動に対し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/mL の濃度で影響を及ぼさなかった。

##### ④ 自律神経系(*in vitro*)<sup>6)</sup>

モルモット摘出回腸のヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウムによる収縮に対し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/mL の濃度で影響をおよぼさなかった。

##### ⑤ 末梢神経系(ラット)<sup>6)</sup>

ラット神経筋伝達(坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮)に対し、10 および 50mg/kg、i.v. で影響を及ぼさなかった。

##### ⑥ その他(ラット、マウス、*in vitro*)<sup>6)</sup>

- 1) ラット PCA 反応を 500mg/kg、i.p. で抑制した。
- 2) マウス遅延型皮膚反応に対し、20 および 100mg/kg、i.p. を感作の成立過程に 5 日間投与した場合、ならびに同用量を皮膚反応誘発段階に 1 回投与した場合、いずれも用量依存的な抑制作用を示した。
- 3) ラットカラゲニン足浮腫を 20 および 100mg/kg、i.p. で用量依存的に抑制した。
- 4) マウス抗体産生に対し、20 および 100mg/kg、i.p. 3 日間投与で影響を及ぼさなかった。
- 5) 高脂血症マウスの血中コレステロール値を 100mg/kg、i.p. で低下させた。
- 6) ラットの尿量、尿中電解質に対し、4 および 20mg/kg、i.p. で影響を及ぼさなかった。
- 7) *in vitro* PG 生合成に対し、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/mL の濃度で影響を及ぼさなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>16)</sup>

LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

動物種	性別	経口投与	動物種	性別	経口投与
マウス	♂	>5,000	ラット	♂	>5,000
	♀	>5,000		♀	>5,000

### (2) 反復投与毒性試験

①ラットの3ヵ月間経口投与試験(400、1,000、2,500mg/kg/日)の結果、2,500mg/kg群の雄で軽度な体重増加抑制、摂食量低下が観察されたが、中毒症状ならびに死亡例はみられなかった。臨床検査値への影響としては、1,000mg/kg以上の投与群で中性脂肪値の低下が認められたほかには変動は認められなかった。臓器重量、剖検所見ならびに病理組織学的検査において注目すべき変化は認められなかった。最大無作用量は1,000mg/kg/日と推定された。<sup>16)</sup>

②ラットの1年間経口投与試験(100、500、2,500mg/kg/日)の結果、2,500mg/kg群の雄で体重増加抑制傾向がみられた。500mg/kg群の雌で2例、2,500mg/kg群の雄で1例の死亡がみられたが、病理学的検索の結果からいずれも本薬との関連性は考えられなかった。なお、対照群の雄で1例の死亡がみられた。血液生化学的には2,500mg/kg群の雌で総コレステロール、リン脂質の減少がみられ、尿検査では、2,500mg/kg群の雄でクロールの減少傾向がみられた。臓器重量では、相対重量において、2,500mg/kg群の雄で腎臓、副腎の増加がみられた。最大無作用量は500mg/kg/日と推定された。<sup>17)</sup>

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>18)</sup>

妊娠ラットの胎仔器官形成期における反復経口投与試験(400、1,000、2,500mg/kg/日)の結果、母動物の生殖機能及び次世代の発生、発育、行動並びに諸機能発達に対し、2,500mg/kgでも影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

直射日光をさけ、吸湿注意。

開封後は密栓(細粒剤)又は密閉(錠剤)保存。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

吸湿性であるため開封後は湿気をさけ、密栓・密閉するなど取り扱いに注意すること。

#### (2) 薬局交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

#### ■細粒剤

KB-9：3.0g × 28包、3.0g × 168包(スティック包装)

EK-9：2.0g × 42包、2.0g × 294包(スティック包装)

500g(バラ包装)

#### ■錠剤

EKT-9：252錠(3錠×6連包×14シート)

1,764錠(3錠×6連包×98シート)

### 7. 容器の材質

#### ■細粒剤

KB-9：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ箔

EK-9：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ箔

バラ包装品：[容器] ポリエチレン

[キャップ] ポリプロピレン

#### ■錠剤

EKT-9：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ箔



## 8. 同一成分・同効薬

コタロー小柴胡湯エキス細粒ほか

## 9. 国際誕生年月日

該当しない

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
細粒剤	1986年6月24日	(61AM)3516
錠 剤	2007年3月15日 (販売名変更による)	21900AMX00631000

[注] 旧販売名：カネボウ小柴胡湯エキス錠  
承認年月日 1986年8月5日

## 11. 薬価基準収載年月日

細粒剤：2007年7月1日

錠 剤：2007年7月6日

[注] 旧販売名：カネボウ小柴胡湯エキス細粒 1986年10月30日  
経過措置期間終了：2008年3月31日  
旧販売名：カネボウ小柴胡湯エキス錠 1986年10月30日  
経過措置期間終了：2008年3月31日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1995年3月9日 効能・効果が以下の通りとなった。

- I. はきけ、食欲不振、胃炎、胃腸虚弱、疲労感及び風邪の後期の症状
- II. 慢性肝炎における肝機能障害の改善

2014年3月24日 効能・効果が以下の通りとなった。

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

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1995年3月9日

再評価結果通知年月日：2014年4月7日

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

販売名	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
HOT(9桁)番号	110178201	110198001
厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	5200073C1081	5200073F1061
レセプト電算コード	620005335	620005405

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 平山千里ほか：肝胆膵 20, 751 (1990)
- 2) 平山千里ほか：肝胆膵 20, 551 (1992)
- 3) C. Hirayama et al. : Gastroenterolo. Jap 24 (6), 751 (1989)
- 4) 平川公昭ほか：第14回日本毒性病理学会発表 (1998)
- 5) T. Kawakita et al. : Int. J. Immunopharmacol. 12, 515 (1990)
- 6) クラシエ製薬株式会社 社内資料
- 7) 宮原正信ほか：基礎と臨床 23, 4481 (1989)
- 8) 宮原正信ほか：薬学雑誌 110, 407 (1990)
- 9) 熊沢義雄ほか：日本薬学会第105号会抄録 (1985)
- 10) Y. Kumazawa et al. : Int. J. Immunopharmacol. 10, 395 (1998)
- 11) 松田宗人ほか：日薬理誌 108, 217 (1996)
- 12) クラシエ製薬株式会社 社内資料
- 13) 武藤理英ほか：薬学雑誌 118, 79 (1998)
- 14) 三浦 治ほか：日本薬学会第103年会抄録 (1983)
- 15) 阿部健一ほか：日本薬学会第106年会抄録 (1986)
- 16) 鮫島秀暢ほか：応用薬理 33, 793 (1987)
- 17) 山崎寛治ほか：応用薬理 39, 405 (1990)
- 18) 麻生 直ほか：応用薬理 44, 659 (1992)

### 2. その他の参考文献

該当しない

## X II . 参 考 資 料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## X III . 備 考

---

### その他の関連資料

該当資料なし