

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 ハチ ミ ジ オウ ガン リョウ 八味地黄丸料 エキス細粒

クラシエ ハチ ミ ジ オウ ガン リョウ 八味地黄丸料 エキス錠

Kracie Hachimijiogan ryo Extract Fine Granules and Tablets

KB-7 (スティック包装)

EK-7 (スティック包装、バラ包装)

EKT-7(錠剤)

(劇薬：但し、2.0gの分包品、錠は除く)

剤形	細粒剤・フィルムコーティング錠
製剤の規格区分	処方箋医薬品以外の医薬品 劇薬：但し、2.0gの分包品、錠は除く
規格・含量	細粒剤：本薬1日量(6.0g)中、日局八味地黄丸エキス5,200mgを含有する。 錠剤：本薬1日量(18錠)中、日局八味地黄丸エキス5,200mgを含有する。
一般名	和名：八味地黄丸 洋名：hachimijiogan
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 http://www.kampoyubi.jp/

本IFは2011年3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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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……………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. 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……………8
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☒……………14
2. 薬理作用……………14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………16
4. 分布……………16
5. 代謝……………16
6. 排泄……………17
7. 透析等による除去率……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法☒……………18
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………19
9. 高齢者への投与……………20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………20
11. 小児等への投与……………20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………20
13. 過量投与……………20
14. 適用上の注意……………20
15. その他の注意……………20
16. その他……………20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………21
2. 毒性試験……………22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………23
2. 有効期間又は使用期限……………23
3. 貯法・保存条件……………23
4. 薬剤取扱い上の注意点……………23
5. 承認条件等☒……………23
6. 包装……………23
7. 容器の材質……………23
8. 同一成分・同効薬……………24
9. 国際誕生年月日……………24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………24
11. 薬価基準収載年月日……………24
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……………24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………24
14. 再審査期間……………24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………24
16. 各種コード……………24
17. 保険給付上の注意……………24

XI. 文献

1. 引用文献……………25
2. その他の参考文献……………25

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………25
2. 海外における臨床支援情報……………25

XIII. 備考

- その他の関連資料……………25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

八味地黄丸は漢方の古典「金匱要略」に記載されている処方である。

クラシエ八味地黄丸料エキス細粒・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)本薬はジオウ(地黄)、ブシ(附子)など8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、疲れやすい、四肢が冷えやすい、尿量が減少または多尿でときに口渇があることを使用目標とし、具体的には、下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難などに用いられる。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

細粒剤：クラシエ八味地黄丸料エキス細粒

錠 剤：クラシエ八味地黄丸料エキス錠

(2) 洋名

Kracie Hachimijiogan ryo Extract Fine Granules and Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

八味地黄丸（該当しない）

(2) 洋名（命名法）

hachimijiogan（該当しない）

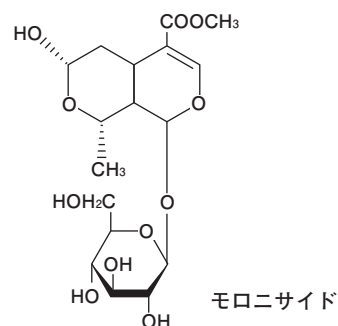
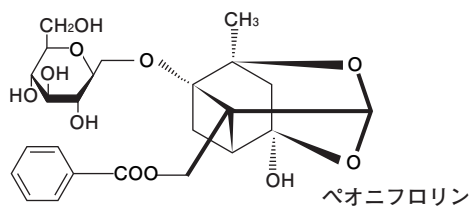
(3) ステム

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、原薬中ボタンピ由来のペオニフロリン、サンシュユ由来のモロニサイドなどが含まれている。



4. 分子式及び分子量

[参考]

ペオニフロリン \square ($C_{28}H_{31}O_{11}$: 480.47)

モロニサイド \square ($C_{26}H_{31}O_{11}$: 406.39)

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-7、EK-7

錠 剤：EKT-7

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

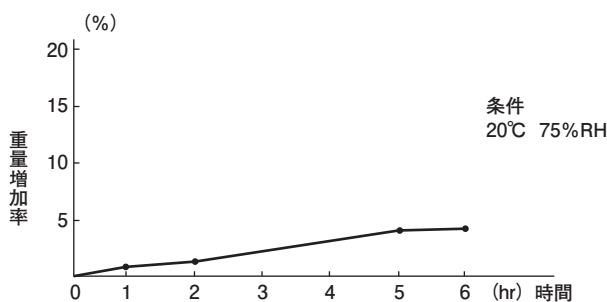
かっ色～暗かっ色の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦く酸味がある。

(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4.0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「八味地黄丸エキス」に準拠する。

4. 有効成分の定量法


日本薬局方「八味地黄丸エキス」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 八味地黄丸料 エキス細粒	かっ色～ 暗かっ色	細粒	わずかに苦く 酸味がある	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 八味地黄丸料 エキス錠	かっ色～ 暗かっ色 フィルム コーティング錠	表 裏 側面 	直径 10.0mm 厚さ 5.2mm 重量 401mg
		におい及び味はほとんどない	

(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	60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八味地黄丸エキス5,200mgを含有する。

日局 ジ オ ウ (地黄) ……………5.0g	日局 プ ク リ ヨ ウ (茯苓) ……………3.0g
日局 サ ン シ ュ ユ (山茱萸) ……………3.0g	日局 ボ タ ン ピ (牡丹皮) ……………3.0g
日局 サ ン ヤ ク (山薬) ……………3.0g	日局 ケ イ ヒ (桂皮) ……………1.0g
日局 タ ク シ ャ (沢瀉) ……………3.0g	日局 ブ シ 末 (附子) ……………1.0g

■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八味地黄丸エキス5,200mgを含有する。

日局 ジ オ ウ (地黄) ……………5.0g 日局 ブクリョウ (茯苓) ……………3.0g
 日局 サンシュユ (山茱萸) ……………3.0g 日局 ボ タ ン ピ (牡丹皮) ……………3.0g
 日局 サンヤク (山薬) ……………3.0g 日局 ケ イ ヒ (桂皮) ……………1.0g
 日局 タクシャ (沢瀉) ……………3.0g 日局 ブ シ 末 (附子) ……………1.0g

(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、日局結晶セルロース、日局乳糖水和物、含水二酸化ケイ素を含有する。

■錠 剤

添加物として日局ハチミツ、日局合成ケイ酸アルミニウム、日局ステアリン酸マグネシウム、日局白糖、日局ヒプロメロースフタル酸エステル、日局ヒプロメロース、日局マクロゴール 6000 を含有する。

(3) その他

該当しない

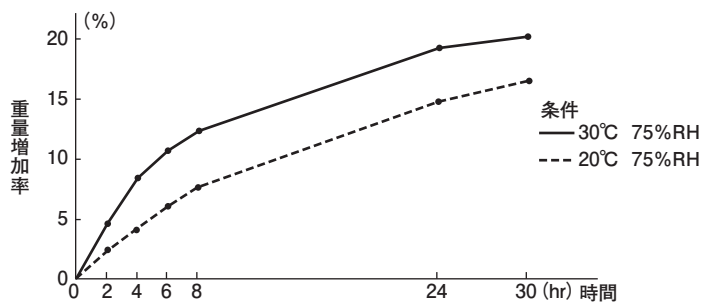
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

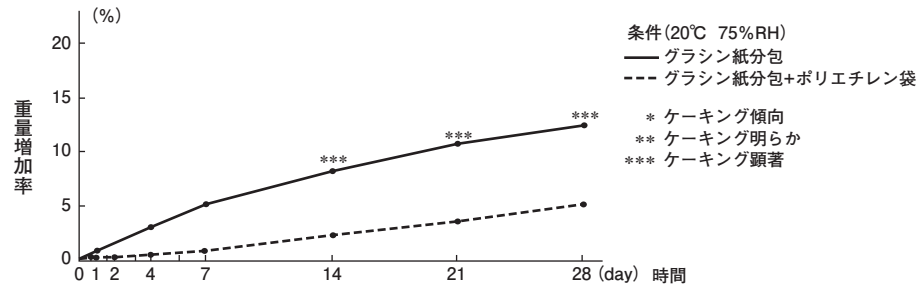
4. 製剤の各種条件下における安定性

	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	

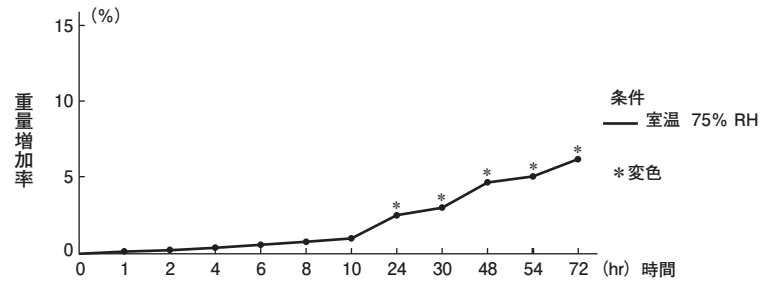
未包装細粒の吸湿曲線



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℃、液量：900mL)

回転数：100rpm

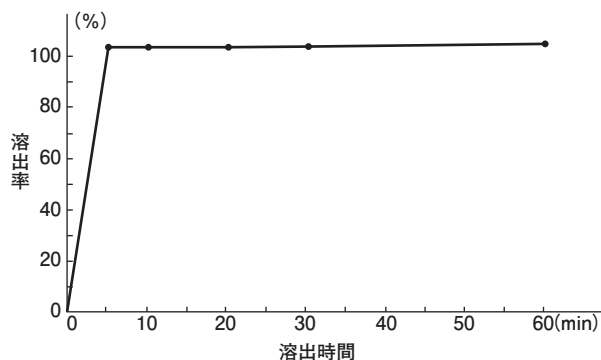
試料：本薬 2.0g (細粒剤) または 6錠 (錠剤)

サンプリング量：約 3.5mL (液量補正なし)

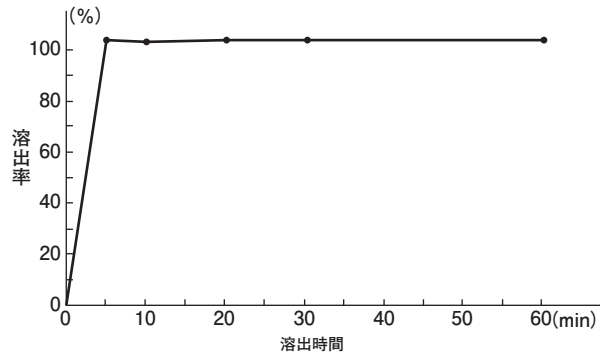
サンプリング時間：5分、10分、20分、30分、60分

①細粒剤の溶出試験成績

(1)ペオニフロリンの溶出挙動

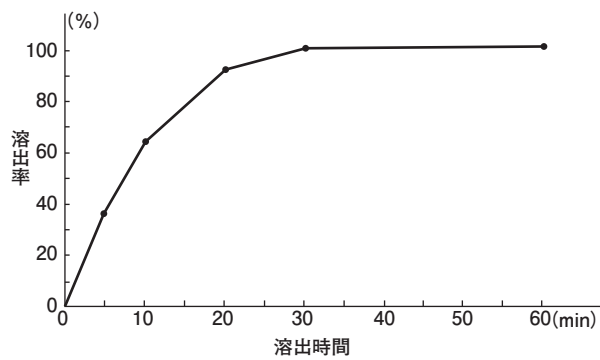


(2) モロニサイドの溶出挙動

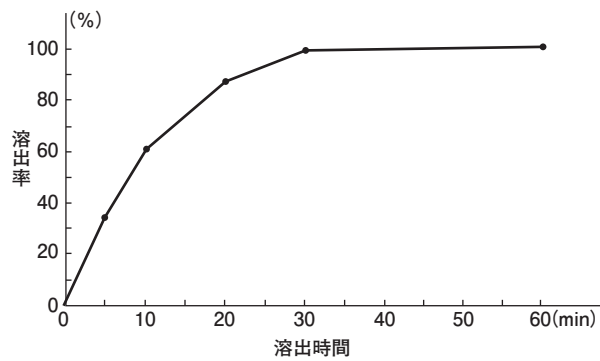


②錠剤の溶出試験成績

(1) ペオニフロリンの溶出挙動



(2) モロニサイドの溶出挙動



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) ボタンピ

液体クロマトグラフィーにより「ボタンピ」由来のペオニフロリンを確認する。

(2) サンシュユ

液体クロマトグラフィーにより「サンシュユ」由来のモロニサイドを確認する。

(3) ジオウ

薄層クロマトグラフィーにより「ジオウ」由来のスタキオースのスポットを確認する。

試料溶液：無水エタノール抽出物

展開溶媒：メタノール/クロロホルム/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 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、緑褐色)。

(4) タクシャ

薄層クロマトグラフィーにより「タクシャ」由来のアリソール A 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、赤紫色)。

(5) ケイヒ

薄層クロマトグラフィーにより「ケイヒ」由来のケイヒ酸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/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 (蛍光剤入り)

判定：展開した薄層板に紫外線 (主波長：254nm) を照射するとき、試料用液は標準用液に対応する Rf 値にスポットを示し、その色は等しい (Rf 値 0.2 付近、青紫色)。

(6) ブシ末

液体クロマトグラフィーにより「ブシ末」由来成分を確認する。

試料溶液：エーテル抽出物

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 μ m の液体クロマトグラフィー用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/テトラヒドロフラン/ラウリル硫酸ナトリウム混液

流量：アコニチンの保持時間が約 25 分になるよう調整する。

■錠剤

(1) ボタンピ

液体クロマトグラフィーにより「ボタンピ」由来のペオニフロリンを確認する。

(2) サンシュユ

液体クロマトグラフィーにより「サンシュユ」由来のモロニサイドを確認する。

(3) ジオウ

薄層クロマトグラフィーにより「ジオウ」由来のスタキオースのスポットを確認する。

試料溶液：無水エタノール抽出物

展開溶媒：メタノール/クロロホルム/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 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、緑褐色)。

(4) タクシャ

薄層クロマトグラフィーにより「タクシャ」由来のアリソール A 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、赤紫色)。

(5) ケイヒ

薄層クロマトグラフィーにより「ケイヒ」由来のケイヒ酸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/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 (蛍光剤入り)

判定：展開した薄層板に紫外線 (主波長：254nm) を照射するとき、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 0.2 付近、青紫色)。

(6) ブシ末

液体クロマトグラフィーにより「ブシ末」由来成分を確認する。

試料溶液：エーテル抽出物

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 μ m の液体クロマトグラフィー用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/テトラヒドロフラン/ラウリル硫酸ナトリウム混液

流量：アコニチンの保持時間が約 25 分になるよう調整する。

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) ペオニフロリン

本品中に含まれる「ボタンピ」由来のペオニフロリンの量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：50%メタノール抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：232nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 μ 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：水/アセトニトリル混液

流量：ペオニフロリンの保持時間が約10分になるよう調整する。

(4) モロニサイド

本品中に含まれる「サンシュユ」由来のモロニサイドの量を、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：240nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 μ 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：モロニサイドの保持時間が約10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) 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) ペオニフロリン

本品中に含まれる「ボタンピ」由来のペオニフロリンの量を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

試料溶液：50%メタノール抽出物

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：232nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 μ 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：水/アセトニトリル混液

流量：ペオニフロリンの保持時間が約10分になるよう調整する。

(4) モロニサイド

本品中に含まれる「サンシュユ」由来のモロニサイドの量を、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：240nm）

カラム：内径4～6mm、長さ15～25cmのステンレス管に5～7 μ 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：モロニサイドの保持時間が約10分になるよう調整する。

11. カ 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	1,470	8,750	870	1,700	2,640	97	308	12
錠 剤	1,160	14,400	1,620	1,550	2,380	74	1,530	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

疲れやすく、四肢が冷えやすく、尿量減少または多尿で、ときに口渴がある次の諸症状：
下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、頻尿、むくみ

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

該当資料なし

(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

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☑膀胱排尿運動改善作用¹⁾

ウサギを用いた Cystometry において、本エキスの静脈内投与により膀胱容量の増加傾向を示した。

また、本エキスの静脈内投与により、ラット生体位膀胱運動の周期的高振幅の排尿収縮に対して抑制作用を示し、排尿収縮を示さず不規則低振幅の収縮を示している場合には膀胱収縮作用を示した。

②☑膀胱平滑筋に対する作用¹⁾

モルモット摘出膀胱を用いた *in vitro* 実験で、本エキスは、膀胱運動を軽度抑制した後、増強するという二相性の作用を示したが、同様のラット摘出膀胱では、緊張の低下のみを示した。

③☑尿道平滑筋に対する作用¹⁾

ラット摘出尿道平滑筋を用いた *in vitro* 実験で、本薬エキス粉末はノルエピネフリンによる尿道収縮を非競合的に抑制した。しかし、高濃度カリウムによる収縮には影響を及ぼさなかった。

④☑横隔膜神経筋標本に対する作用¹⁾

外尿道括約筋モデルとしてのラット摘出横隔膜神経筋標本を用いた *in vitro* 実験で、本薬エキス粉末は直接電気刺激による収縮、および神経を介した間接電気刺激による収縮の双方を抑制した。この抑制はネオスチグミンの添加で回復しなかったことから、本薬の作用部位は神経筋接合部のアセチルコリン受容体以降の過程であると考えられる。

以上の結果から頻尿あるいは排尿困難などの症状を改善することが示唆される。

(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

該当資料なし

(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

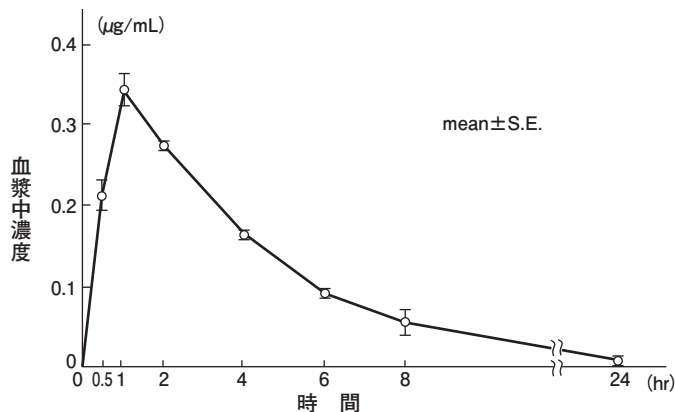
該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

[参考]

ボタンビの指標成分であるペオニフロリンをビーグル犬(n=5)に10mg/kg 経口投与した場合の血漿中濃度の推移³⁾。



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

(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

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) 体力の充実している患者 [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) 暑がり、のぼせが強く、赤ら顔の患者 [心悸亢進、のぼせ、舌のしびれ、悪心等があらわれることがある。]
- (3) 著しく胃腸の虚弱な患者 [食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘等があらわれることがある。]
- (4) 食欲不振、悪心、嘔吐のある患者 [これらの症状が悪化する恐れがある。]

(解説)

- (1) 本剤にはブシが含まれているため、上記の症状があらわれるおそれがあるので記載した。
- (2)、(3) 本剤にはブシが含まれているため、上記の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上記症状が文献学会で報告されているため記載した。
- (3) 本剤にはブシおよびジオウが含まれているため、上記の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上記症状が文献学会で報告されているため記載した。
- (4) 本剤にはジオウが含まれているため、上記の症状があらわれるおそれがあるので記載した。

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) 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。ブシを含む製剤との併用には特に注意すること。

(解説)

- (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) 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り、また、本剤には副作用のあらわれやすいブシが含まれているため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

該当しない

(3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、発赤、瘙痒等
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT)、ALT(GPT)、T-Bil 等の上昇)
消化器	食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘等
その他	心悸亢進、のぼせ、舌のしびれ等

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。

(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]

本剤にはケイヒ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。

[肝臓]

本剤によると思われる肝機能異常の報告が集積されたため記載した (企業報告)。

[消化器]

本剤にはジオウおよびブシが含まれているため、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あらわれるおそれがあり、また、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ため記載した。

[その他]

本剤にはブシが含まれているため、心悸亢進、のぼせ、舌のしびれ等の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心悸亢進、のぼせ、舌のしびれ等の症状が文献学会で報告されているため記載した。

(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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[本剤に含まれるボタンピにより流産の危険性があり、またブシ末の副作用があらわれやすくなる。]

11. 小児等への投与

小児等には慎重に投与すること。[本剤にはブシ末が含まれている。]

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)⁴⁾

- 1) マウス自発運動量に対し、100 および 500mg/kg、i.p. で明らかな影響をおよぼさなかった。
- 2) マウス正常体温を 100mg/kg、i.p. で一過性の下降の後、上昇させた。
- 3) マウス酢酸 writhing に対し、500 および 1,000mg/kg、s.c. で影響をおよぼさなかった。

② 呼吸器・循環器系(ネコ、*in vitro*)⁴⁾

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

③ 消化器系(ラット、*in vitro*)⁴⁾

- 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 100mg/kg、i.p. で抑制した。
- 3) ラット胆汁分泌を 20mg/kg、i.p. で軽度増加させ、100mg/kg、i.p. で軽度減少させた。
- 4) マウスの小腸炭末輸送に対し、20mg/kg、i.p. で影響をおよぼさなかった。
- 5) ウサギ摘出回腸の自動運動に対し、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mL の濃度で影響をおよぼさなかった。

④ 自律神経系(*in vitro*)⁴⁾

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

⑤ 末梢神経系(ラット)⁴⁾

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. で影響をおよぼさなかった。

⑥ その他(ラット、マウス、*in vitro*)⁴⁾

- 1) ラット PCA 反応に対し、100 および 500mg/kg、i.p. で影響をおよぼさなかった。
- 2) マウス遅延型皮膚反応に対し、感作の成立過程には影響を及ぼさなかったが、反応誘発段階では 100mg/kg、i.p. で抑制作用を示した。
- 3) ラットカラゲニン足浮腫を 100mg/kg、i.p. で抑制した。
- 4) マウス抗体産生に対し、20 および 100mg/kg、i.p. 3 日間投与で影響をおよぼさなかった。
- 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) ラットの尿量および尿中電解質を 20mg/kg、i.p. で増加させた。
- 7) *in vitro* PG 生合成に対し、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mL の濃度で明らかな影響をおよぼさなかった。

(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⁵⁾

LD₅₀値 (mg/kg)

動物種	性別	経口投与
マウス	♂	>10,000
	♀	>10,000

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

変異原性⁶⁾

微生物を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験およびマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

「劇薬」

但し、2.0gの分包品、錠は除く

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-7：3.0g × 28包、3.0g × 168包(スティック包装)

EK-7：2.0g × 42包、2.0g × 294包(スティック包装)

500g(バラ包装)

■錠剤

EKT-7：252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-7：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミ箔

EK-7：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-7：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

コタロー八味丸料エキス細粒ほか

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)3522
錠 剤	2007年3月15日 (販売名変更による)	21900AMX00642000

[注] 旧販売名：カネボウ八味地黄丸料エキス錠
承認年月日 1986年10月3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：カネボウ八味地黄丸料エキス細粒 1986年10月30日
経過措置期間終了：2008年3月31日
旧販売名：カネボウ八味地黄丸料エキス錠 1987年10月1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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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 八味地黄丸料エキス細粒	クラシエ 八味地黄丸料エキス錠
HOT(9桁)番号	110401101	110410301
厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	5200121C1040	5200121F1046
レセプト電算コード	620005343	620005413

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 洲加本孝幸他：基礎と臨床 16, 3169 (1982)
- 2) 田中奈保子他：和漢医薬学雑誌 15, 181 (1998)
- 3) 三浦 治他：日本薬学会第103年会抄録 (1983)
- 4) クラシエ製薬株式会社 社内資料
- 5) クラシエ製薬株式会社 社内資料
- 6) 前川健郎他：変異原性試験 3, 115 (1994)

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