

2003年8月改訂(第5版、自主改訂)
2001年8月改訂(第4版、自主改訂)

貯法: しゃ光・気密容器
使用期限: 容器、外箱に表示

日本標準商品分類番号	875200
承認番号	(61AM)3280
薬価収載	1986年10月
販売開始	1986年10月
再評価結果	1995年3月

9

漢方製剤

ショウサイコトウ

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)

【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)

【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10万/mm³以下の患者[肝硬変が疑われる。]

【組成・性状】

組成	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	
	添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖、ショ糖脂肪酸エステル
性状	剤形	顆粒剤
	色	淡黄褐色
	におい	特異なにおい
	味	わずかな甘味
	識別コード	ツムラ/9

【効能又は効果】

- I. 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、感冒、胸膜炎・肺結核などの結核性諸疾患の補助療法、リンパ腺炎、慢性胃腸障害、産後回復不全
- II. 慢性肝炎における肝機能障害の改善

【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。

【使用上の注意】

1. 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/mm³以下の患者[肝硬変に移行している可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
 - (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。

3 相互作用

(1) 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- インターフェロン-	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

(2) 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	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、ミオパシ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。
2 グリチルリチン酸及びその塩類を含む製剤		
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 トロクロルメチアジド		

4 副作用

副作用発生状況の概要

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%)38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

- 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。
- 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 ミオパシー(頻度不明): 低カリウム血症の結果として、ミオパシー、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。
- 4 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、-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。

(2) その他の副作用

	副作用発生頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^(注1)			発疹、掻痒、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。

5 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ため減量するなど注意すること。



- 6 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。
- 7 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]

【薬物動態】

健康人に単回投与した時の血漿中濃度推移から得られた薬物動態学的パラメータは次のとおりである¹⁾。

平均値 ± S.D.

血中濃度パラメータ	グリチルレチン酸 (n=5)	バイカリン (n=6)	
t _{max} (hr)	2.5g 投与群	14.8 ± 0.5	7.3 ± 1.4
	7.5g 投与群	13.2 ± 1.4	7.3 ± 0.8
C _{max} (ng/mL)	2.5g 投与群	34.0 ± 7.3	16.7 ± 3.9
	7.5g 投与群	119.4 ± 13.3	54.2 ± 9.4

【薬効薬理】

- 1 肝障害抑制作用
(1) 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¹⁾、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²⁾。
(2) 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³⁾。
(3) ラットに混餌投与したところ、ジエチルニトロロサミン (DEN) による肝臓の8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の上昇が抑制された⁴⁾。
- 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⁵⁾。
- 3 肝再生促進作用
(1) 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⁶⁾。
(2) ジメチルニトロロサミン (DMN) 肝障害ラットに肝部分切除後経口投与したところ、肝における再生率及び再生細胞数が増加した⁷⁾。
- 4 肝線維化抑制作用
(1) 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、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⁸⁾。
(2) Choline-deficient L-amine 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 1 mRNA発現及び活性化星細胞増殖が抑制された⁹⁾。
(3) 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¹⁰⁾。
- 5 免疫調整作用
(1) 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¹¹⁾。
(2) 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¹²⁾。
- 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¹³⁾。
- 7 抗アレルギー作用
結晶細菌性 β -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¹⁴⁾。
- 8 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¹⁵⁾。
- 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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾。

11 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¹⁸⁾。
・HBV特異的CTL活性による障害を抑制した¹⁹⁾。
- (2) 肝再生促進作用
ジメチルニトロロサミン (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²⁰⁾。
- (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²¹⁾。
・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、マロンジアルデヒド濃度の上昇が抑制された²²⁾。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²³⁾。
- (4) 免疫調整作用
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²⁴⁾。
・ラットに経口投与したところ、肝M ϕ が活性化された²⁵⁾。

- 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産生を増強し²⁶⁾、可溶性IL-2レセプターを増加した²⁷⁾。
・健康人及び慢性肝炎患者末梢血単核細胞において、IL-1、IL-6、GM-CSF、G-CSF及びTNF- α の産生を誘導した²⁸⁾。
・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²⁹⁾。
・健康人及びHBe抗原陽性慢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³⁰⁾。
- 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³¹⁾。
- 4 lymphokine 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³²⁾。
- 5 natural 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³³⁾。
・マウスに経口投与したところ、NK細胞活性が増強した³⁴⁾。
・ラットに経口投与したところ、pit細胞活性が増強した³⁵⁾。
- (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³⁶⁾。
・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³⁷⁾。
- (6) 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³⁸⁾。
- (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ターゼ活性の低下を改善した³⁹⁾。

【包装】

500g、5kg (500g × 10)、2.5g × 42包、2.5g × 189包

【主要文献】

- 1) 内田 英二・他：臨床医薬, 13(18)468(1997)
- 2) N. Araki, et al.: Acta histochem. cytochem., 21(5)439(1988)
- 3) Y. Ohta, et al.: Am. J. Chin. Med., 25, 333(1997)
- 4) 戸田 隆・他：アルコール代謝と肝, 7, 37(1988)
- 5) G. Shiota, et al.: HEPATOLOGY, 35(5)1125(2002)
- 6) 栗原 毅・他：診断と治療, 81(3)474(1993)
- 7) 宇佐美 真・他：漢方医学, 14(4)121(1990)
- 8) M. Miyamura, et al.: J. Pharm. Pharmacol., 50, 97(1998)
- 9) I. Shimizu, et al.: HEPATOLOGY, 29(1)149(1999)
- 10) I. Sakaida, et al.: J. Hepatol., 28, 298(1998)
- 11) 飯田 吉隆・他：診断と治療, 75(12)2985(1987)
- 12) 伊藤 均・他：癌と化学療法, 12(11)2149(1985)
- 13) 丸山 博文・他：炎症, 8(1)65(1988)
- 14) 田中 盛久・他：和漢医薬学会誌, 4(3)406(1987)
- 15) 江原 久夫・他：基礎と臨床, 21(11)4596(1987)
- 16) 次保 道徳・他：漢方医学, 8(1)1(1984)
- 17) Y. Kase, et al.: Biol. Pharm. Bull., 20(11)1155(1997)
- 18) 溝口 靖紘・他：肝胆膵, 6(6)947(1983)
- 19) 山内 克巳・他：Prog. Med., 13(12)2857(1993)
- 20) M. Ono, et al.: J. Pharm. Pharmacol., 52, 111(2000)
- 21) K. Kayano, et al.: J. Hepatol., 29, 642(1998)
- 22) H. Ito, et al.: Japan. J. Pharmacol., 41, 307(1986)
- 23) H. Kaga, et al.: Acta Med. Biol., 39(4)161(1991)
- 24) K. Fujiwara, et al.: J. Ethnopharmacol., 46, 107(1995)
- 25) 溝口 靖紘：消化器科, 12(2)143(1990)
- 26) 恩地 森一・他：漢方医学, 13(3)77(1989)
- 27) M. Yamashiki, et al.: J. Clin. Lab. Immunol., 37, 111(1992)
- 28) M. Yamashiki, et al.: Environ. Toxicol. Pharmacol., 2(4)301(1996)
- 29) M. Yamashiki, et al.: HEPATOLOGY, 25(6)1390(1997)
- 30) 山 舖 昌 由：Prog. Med., 17(9)527(1997)
- 31) S. Kakumu, et al.: Int. J. Immunopharmac., 13(2/3)141(1990)
- 32) 池本 吉博・他：和漢医薬学会誌, 1(2)235(1984)
- 33) 溝口 靖紘・他：アレルギー, 35(11)1119(1986)
- 34) 溝口 靖紘・他：和漢医薬学会誌, 3(3)184(1986)
- 35) 田中正俊・他：消化器科, 15(1)1(1991)
- 36) S. Toda, et al.: 和漢医薬学会誌, 4(2)77(1987)
- 37) 谷崎 勝朗・他：臨牀と研究, 68(7)2173(1991)
- 38) 次倉 靖史・他：炎症, 7(3)287(1987)
- 39) S. Sakaguchi, et al.: Biol. Pharm. Bull., 16(8)782(1993)

【文献請求先】

株式会社ツムラ 商品情報センター
東京都千代田区二番町12番地7 千102-8422

