

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

ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)

TSUMURA Daikenchuto Extract Granules for Ethical Use



剤 形	顆 粒 剤
規 格 ・ 含 量	本品15.0g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス1.25gと日局コウイ10.0gを含有する。 日局カンキョウ 5.0g 日局サンショウ 2.0g 日局ニンジン 3.0g
一 般 名（ 処 方 名 ）	大 建 中 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 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
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 http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm

本IFは2016年6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.....	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.....	13
(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.....	13
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.....	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	
(1)作用部位・作用機序.....	14
(2)薬効を裏付ける試験成績.....	15

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.....	16
(2)最高血中濃度到達時間.....	16
(3)通常用量での血中濃度.....	16
(4)中毒症状を発現する血中濃度.....	20
2 . 薬物速度論的パラメータ	
(1)吸収速度定数.....	20
(2)バイオアベイラビリティ.....	20
(3)消失速度定数.....	20
(4)クリアランス.....	20
(5)分布容積.....	20

(6)血漿蛋白結合率	20
3 . 吸収	20
4 . 分布	
(1)血液－脳関門通過性	20
(2)胎児への移行性	20
(3)乳汁中への移行性	21
(4)髄液への移行性	21
(5)その他の組織への移行性	21
5 . 代謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	21
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	22
(3)初回通過効果の有無及びその割合	22
(4)代謝物の活性の有無及び比率	22
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6 . 排泄	
(1)排泄部位	22
(2)排泄率	22
(3)排泄速度	22
7 . 透析等による除去率	
(1)腹膜透析	22
(2)血液透析	22
(3)直接血液灌流	22

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	23
2 . 禁忌内容とその理由	23
3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5 . 慎重投与内容とその理由	23
6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7 . 相互作用	
(1)併用禁忌とその理由	23
(2)併用注意とその理由	23
8 . 副作用	
(1)副作用の概要	24
1)重大な副作用と初期症状	24
2)その他の副作用	24
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	25
(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	27
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28
9 . 高齢者への投与	28
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28

11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
13. 過量投与	28
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)	28
15. その他の注意	28
16. その他	29
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	30
2. 毒性	
(1)単回投与毒性試験	32
(2)反復投与毒性試験	32
(3)生殖発生毒性試験	32
(4)その他の特殊毒性	33
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	34
2. 貯法・保存条件	34
3. 薬剤取扱い上の注意点	34
4. 承認条件	34
5. 包装	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	34
9. 薬価基準収載年月日	34
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	34
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	35
15. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	
主な外国での発売状況	37
XIII. 備考	
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、漢方の古典（金匱要略）に記載されている薬方（大建中湯）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「ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）」である。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1)本剤は3種類の生薬（カンキョウ、ニンジン、サンショウ）を水のみで煎出し、噴霧乾燥法により製した乾燥エキスにコウイを加え、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。
腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの
- (3)臨床薬理試験で、消化管運動促進作用、腸管血流増加作用及び消化管ホルモン分泌作用が確認されている。また、薬理試験で、消化管運動促進作用、消化管過剰運動抑制作用、イレウス改善作用及び腸管血流増加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

ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）

(2)洋名

TSUMURA Daikenchuto Extract Granules for Ethical Use

(3)名称の由来

ツムラ

株式会社ツムラの商号

大建中湯

本方は、寒冷（血流障害）を伴う消化管の機能低下と腹痛に用いる処方である。中とは消化管のことを指し、この働きを改善することを建中といっている。同じく消化管の機能低下に用いる小建中湯に対比して大建中湯といわれる。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

大建中湯

(2)洋名（命名法）

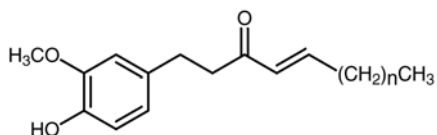
daikenchuto

3. 構造式又は示性式

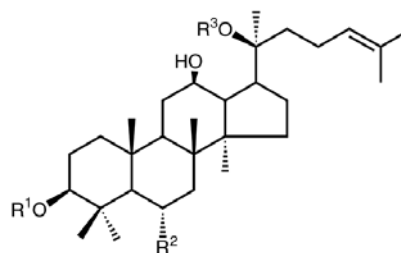
[参考]

3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、カンキョウ由来の[6]、[10]-ショーガオール、ニンジン由来のギンセノシド類(Rb₁、Rg₁)及びサンショウ由来のヒドロキシサンショール類(α、β)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。

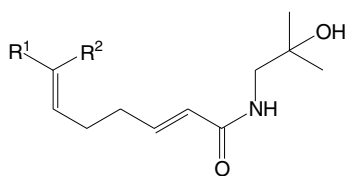
glc = glucose

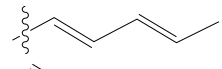
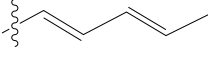


[6]-shogaol : n = 4
[10]-shogaol : n = 8
(カンキョウ)



ginsenoside Rb₁ : R¹=glc-glc, R²=H, R³=glc-glc
ginsenoside Rg₁ : R¹=H, R²=O-glc, R³=glc
(ニンジン)



hydroxy- α -sanshool : $R^1=H$, $R^2=$ 
hydroxy- β -sanshool : $R^1=$ , $R^2=H$
(サンショウ)

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-100

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

—以下の測定結果は乾燥エキスのデータを示す。—

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

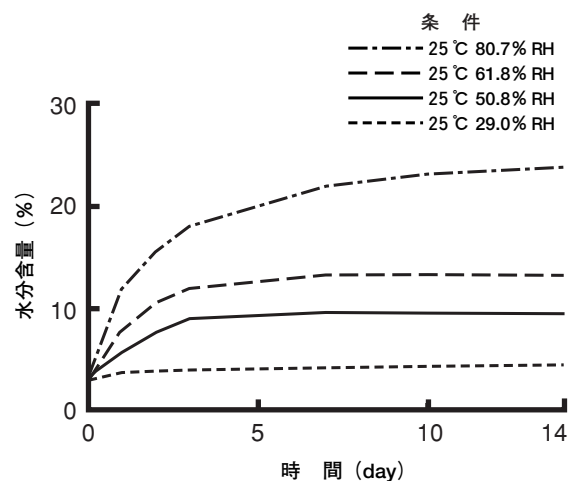
淡褐色の粉末で、わずかににおいがあり、味は辛い。

(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「無コウイ大建中湯エキス」に準拠する。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方「無コウイ大建中湯エキス」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	淡灰白色	特異なにおい	甘くて辛い

(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0.54	約0.63	約35	約4.7

パウダーテスターによる (25℃ 50% RH)

(3) 識別コード

ツムラ／100

(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6.4である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本品15.0g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス1.25gと日局コウイ10.0gを含有する。

日局カンキョウ	5.0g	日局サンショウ	2.0g
日局ニンジン	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

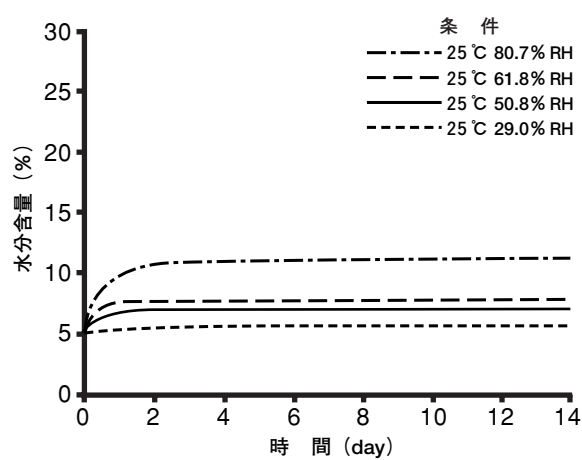
保存形態	保存条件	結果*
アルミ分包	室温3カ年	変化なし
ポリエチレンボトル	室温3カ年	変化なし

* 項目（性状、確認試験、含量規格成分の定量値、製剤試験等）

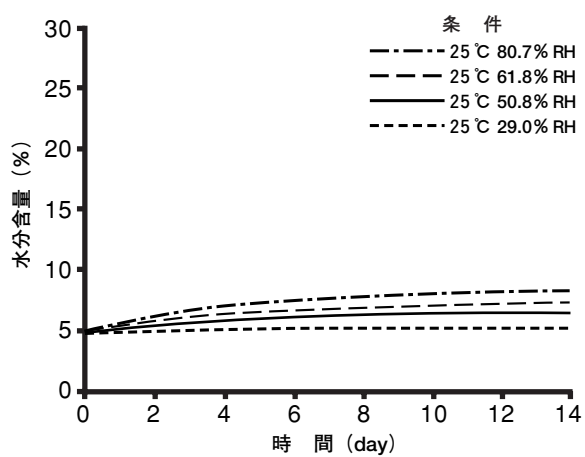
(2)製剤の外観の変化（開封後）

保存形態	保存条件	結 果
未 包 装	25℃ 81%RH 1日	変 色
	25℃ 62%RH 1日	変 色
	25℃ 51%RH 14日	変化なし
	25℃ 29%RH 14日	変化なし
グラシン紙	25℃ 81%RH 7日	変 色
	25℃ 62%RH 14日	変化なし
	25℃ 51%RH 14日	変化なし
	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。

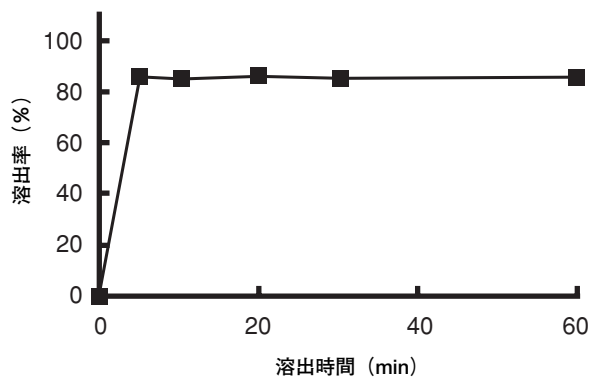
試験方法：日本薬局方「溶出試験法（パドル法）」による。

条件 試験サンプル量：5.0g

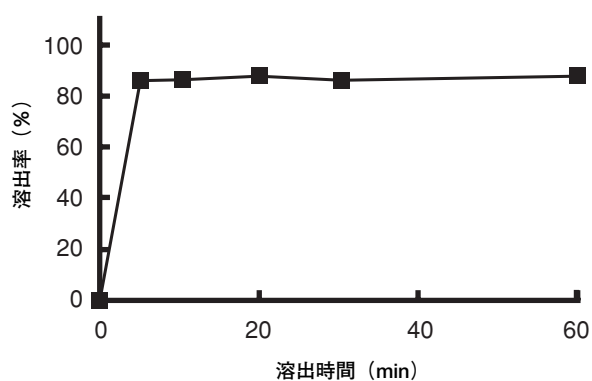
回転速度：100rpm

試験液：精製水

(1) ギンセノシドRb₁の溶出挙動



(2) [6]-ショーガオールの溶出挙動



7. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)カンキョウ

薄層クロマトグラフィーにより「カンキョウ」由来のスポットを確認する。

(2)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。

(3)サンショウ

薄層クロマトグラフィーにより「サンショウ」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)ギンセノシドRb₁

本品中に含まれる「ニンジン」由来のギンセノシドRb₁を、液体クロマトグラフィーにより定量する。

(3)[6]-ショーガオール

本品中に含まれる「カンキョウ」由来の [6]-ショーガオールを、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。	10^3 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。

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)	0.3	36.4	1.6	10.2	5.3	0.2	0.4	0.02	N.D.
当 量 (mEq)	0.01	0.93	0.08	0.84	0.52	0.01	0.05	0.001	N.D.

N.D.:検出限界以下 (検出限界:一日換算量0.001mg、当量0.00001mEq)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

[参考]

使用目標：体力が低下した人で四肢や腹部が冷え、腹痛、腹部膨満、鼓腸のある場合に用いる。

- 1) 腹壁がうすく軟弱無力で腸の蠕動不安を認める場合
- 2) 冷えにより症状の悪化する場合
- 3) 開腹術後の腸管通過障害に伴う腹痛、腹部膨満感

2. 用法及び用量

通常、成人1日15.0g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

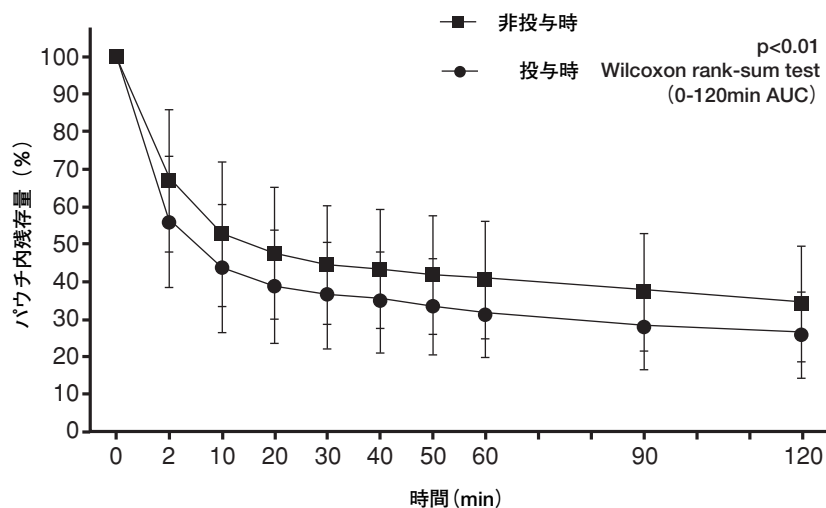
1) 国内11施設において、腫瘍性、絞扼性イレウスを除いた開腹術後単純性癒着性イレウス患者52例に、経口又は微温湯に溶解して胃管・ロングチューブにより1日15gを5日間投与し、自他覚症状を検討したところ、以下のとおりであった。また、投与後2日以内に85.4%に排ガスが認められた¹⁾。

	やや改善以上
腹部膨満感	76.6% (23/30)
腹痛	78.2% (18/23)
悪心、嘔吐	90.5% (19/21)

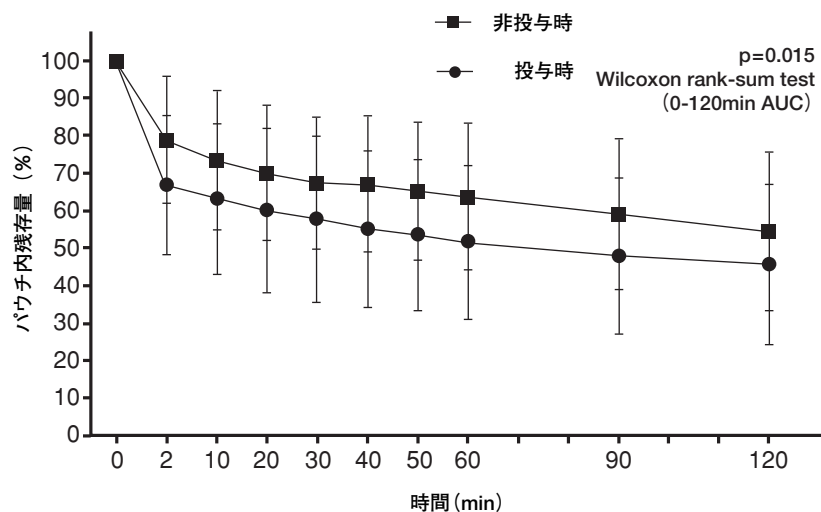
	増加
下痢	66.7% (10/15)

2) 胃全摘空腸パウチ間置再建術後1年以上経過した患者17名に、1日15gを2週間投与し、その後2週間休薬したA群（10名）、および2週間の休薬後、2週間投与したB群（7名）に分け、クロスオーバー試験を実施した。二重シンチグラフィによりパウチ排出能について検討したところ、以下のとおりであった²⁾。

液体相



固体相



また、うっ滞関連症状（上腹部膨満感、不快感、痛み、逆流、空腹感の喪失）を修正 Visick システムを用いて2、4週間後にスコア化し、評価したところ、投与時には非投与時に比べうっ滞関連症候スコアが有意（ $P=0.032$ ）に減少した。

(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. 薬理学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)消化管運動促進作用

- ・クロルプロマジン誘発マウス小腸輸送能低下の改善作用は、アトロピンとCCK_A受容体拮抗薬ロルグルミドの併用により抑制された。また、大腸輸送能低下の改善作用は、アトロピンにより抑制された³⁾。
- ・モルモットにおいて、摘出回腸縦走筋における収縮作用は、5-HT₄受容体拮抗薬である高濃度ICS205-930で抑制されたが、オンダンセトロン（5-HT₃受容体拮抗薬）では抑制されなかった (*in vitro*)⁴⁾。また、アセチルコリン遊離を促進し、その収縮作用はアトロピン⁴⁾あるいはアトロピンとサブスタンスP受容体拮抗薬スパンタイド⁵⁾の併用により抑制された (*in vitro*)。
- ・ウサギ摘出空腸において、自動運動を亢進した。また、アトロピンによる自動運動の収縮幅の減少を回復させた (*in vitro*)⁶⁾。
- ・イヌにおいて、胃内投与により惹起された結腸運動は、TRPV1阻害薬であるカプサゼピンにより抑制された⁷⁾。

2)消化管運動抑制作用

- ・モルモット摘出回腸縦走筋の粘膜剥離標本において、低濃度の処置では、電気刺激収縮を抑制したがアセチルコリン収縮には影響を与えなかった。また、高濃度の処置では、KCl収縮を抑制し、その抑制作用はCaCl₂の前処置により減弱した (*in vitro*)⁸⁾。
- ・ウサギ摘出空腸において、テトロドトキシンにより低下した自動運動の収縮幅をさらに減少させた (*in vitro*)⁶⁾。

3)腸管血流増加作用

- ・ラットにおける腸管血流量増加作用は、Calcitonin gene related peptide (CGRP) 受容体拮抗薬CGRP(8-37)により抑制され、VIP受容体拮抗薬[4-Cl-DPhe6, Leu17]-VIP及びアトロピンにより一部抑制され、スパンタイドでは抑制されなかった⁹⁾。
- ・麻酔下ラット十二指腸内投与によって起こる小腸血流量増加作用は、TRPA1受容体拮抗薬及び抗アドレノメデュリン抗体により抑制された¹⁰⁾。
- ・クローン病モデルラット腸管虚血部において認められた血流増加作用は、アドレノメデュリン (ADM) 抗体の前処置により消失した。また、培養腸上皮細胞 (IEC-6) のADM産生を用量依存的に増加させた (*in vitro*)¹¹⁾。

4)抗炎症作用

- ・ラット小腸上皮由来IEC-6細胞株において濃度依存的にADM産生を増加させた (*in vitro*)¹²⁾。
- ・TNBS誘発炎症モデルマウスにおいて、結腸蛋白中炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ) の産生が抑制された¹²⁾。
- ・シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 活性を抑制した (COX酵素活性測定キット、*in vitro*)¹³⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

[ヒトでの作用]

1)消化管運動促進作用

- ・健常人にArndorfer perfusion systemにて胃及び十二指腸内に投与したところ、空腹期の休止期において、それぞれの収縮運動が亢進した¹⁴⁾。
- ・米国健常成人に7.5g経口投与したところ、上行結腸の輸送能が亢進した（シンチグラフィー法）（n=19）¹⁵⁾。

2)腸管血流増加作用

健常成人に5.0g経口投与したところ、上腸間膜動脈血流量が増加した（n=14）¹⁶⁾。

3)消化管ホルモン分泌作用

- ・広汎性子宮全摘術後麻痺性イレウス患者に経口投与したところ、血中モチリン値が上昇した¹⁷⁾。
- ・健常成人に7.5g経口投与したところ、投与60、90分後の血漿中モチリン濃度が上昇した（n=24）¹⁸⁾。
- ・健常成人に7.5g経口投与したところ、血漿中のVIP及びセロトニン濃度が上昇した（n=6）¹⁹⁾。
- ・健常成人に7.5g経口投与したところ、血漿中Calcitonin gene related peptide（CGRP）及びサブスタンスP濃度が上昇した（n=5）²⁰⁾。

[動物での作用]

1)消化管運動促進作用

- ・イヌに胃内投与したところ、上行結腸、横行結腸及び下行結腸の収縮力及び収縮頻度が増加した（strain gauge transducer法）¹⁴⁾。
- ・マウスに経口投与したところ、クロルプロマジン³⁾あるいはモルヒネ²¹⁾による小腸及び遠位大腸輸送能低下が改善された。
- ・モルモット摘出回腸において、縦走筋の収縮を惹起し⁴⁾、モルヒネによる輪走筋の収縮を抑制した（*in vitro*）²¹⁾。

2)消化管過剰運動抑制作用

マウスに経口投与したところ、カルバコールにより誘発された小腸運動輸送能亢進が抑制された⁷⁾。

3)イレウス抑制作用

- ・ラットに経口前投与したところ、術後イレウスモデルにおける消化管輸送能低下が抑制された²²⁾。
- ・ラットに経口前投与したところ、小腸にタルクを散布して作製した腸管癒着が抑制された¹³⁾。
- ・マウスに経口前投与したところ、酢酸を腹腔内投与して作製した炎症性腸管通過障害モデルにて、腸管輸送の遅延が抑制された¹³⁾。

4)腸管血流増加作用

- ・ラットに十二指腸内投与したところ、腸管血流量が増加した⁹⁾。
- ・クローン病モデルラットに大腸内投与したところ、大腸虚血部の血流が増加した¹¹⁾。

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

該当資料なし

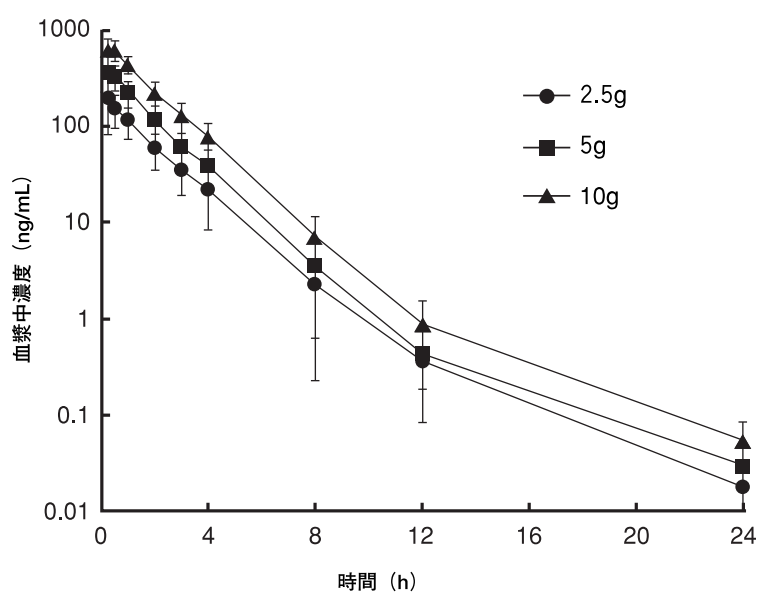
(3)通常用量での血中濃度²³⁾

該当資料なし

【参考】

健康成人に大建中湯2.5g、5g及び10gを空腹時単回経口投与し、ヒドロキシ- α -サンショール、ヒドロキシ- β -サンショール、[6]-ショーガオール、[10]-ショーガオール、ギンセノシドRb₁及びギンセノシドRg₁の血漿中濃度をLC-MS/MS法により測定した。結果を下記に示す。

a)ヒドロキシ- α -サンショールの血漿中濃度推移

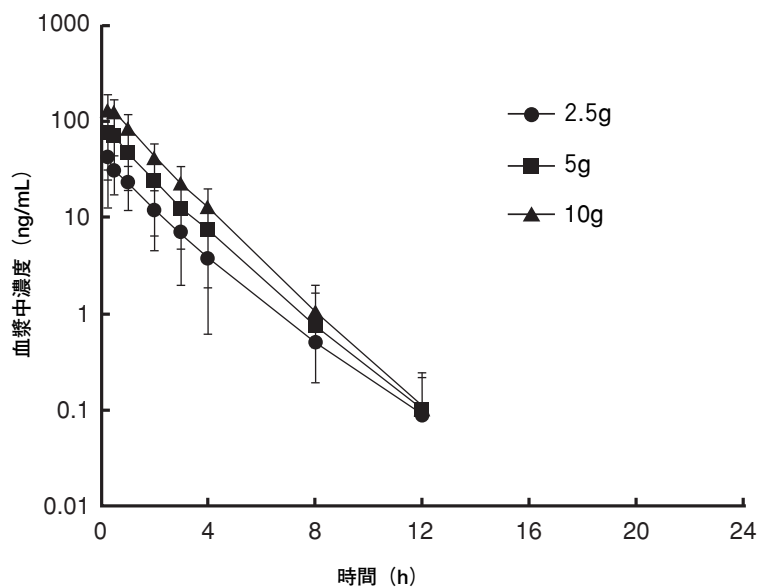


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	349 ± 136	209 ± 100	1.65 (1.01-2.48)	0.250 (0.229-1.00)
5	16	658 ± 223	391 ± 136	1.71 (1.04-3.26)	0.258 (0.233-0.633)
10	16	1290 ± 329	664 ± 165	1.62 (1.46-3.22)	0.475 (0.233-0.550)

*: 平均値 ± S.D., †: 中央値 (範囲)

b) ヒドロキシ- β -サンシヨールの血漿中濃度推移

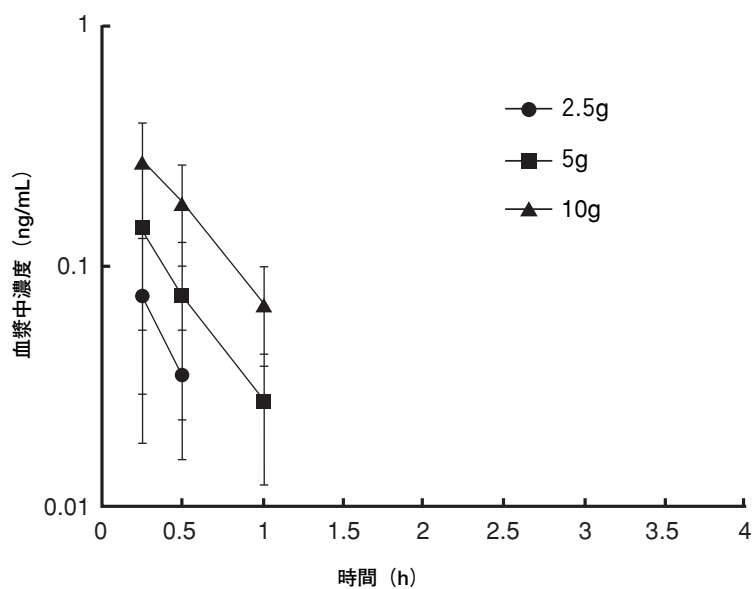


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	66.3 ± 35.0	42.2 ± 25.5	1.14 (0.478-1.71)	0.267 (0.229-1.00)
5	16	130 ± 81.4	80.4 ± 45.9	1.17 (0.681-1.76)	0.258 (0.233-0.633)
10	16	234 ± 88.4	131 ± 52.6	1.09 (0.925-1.70)	0.475 (0.233-0.550)

*: 平均値 ± S.D., †: 中央値 (範囲)

c) [6]-シヨールガールの血漿中濃度推移

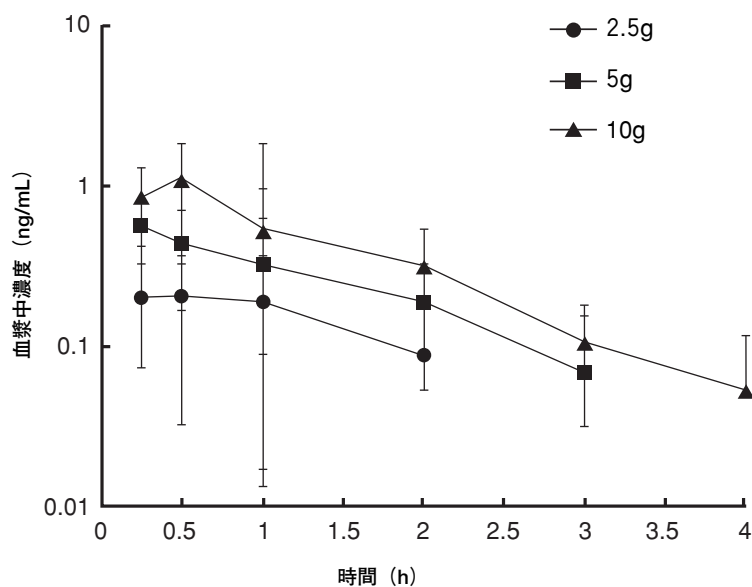


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	0.0306 ± 0.0211	0.0762 ± 0.0542	0.618 (0.280-0.956) a	0.233 (0.229-0.550)
5	16	0.0751 ± 0.0571	0.142 ± 0.109	0.312 (0.286-0.793) b	0.242 (0.233-0.500)
10	16	0.173 ± 0.0907	0.262 ± 0.125	0.429 (0.302-0.526) c	0.250 (0.233-0.533)

*: 平均値 ± S.D., †: 中央値 (範囲), a:n=2, b:n=10, c:n=12

d) [10]-ショーガオール の血漿中濃度推移

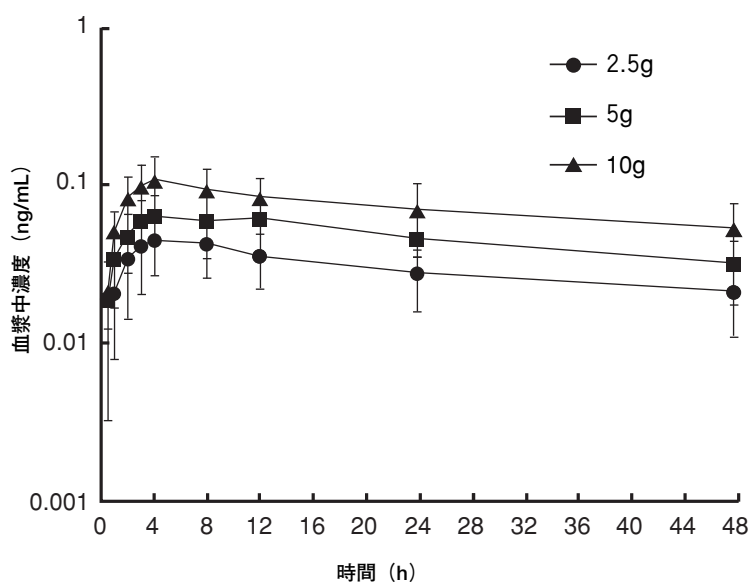


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	0.397 ± 0.372	0.290 ± 0.157	1.46 (0.463-4.66) a	0.500 (0.229-0.983)
5	16	0.821 ± 0.522	0.636 ± 0.341	0.851 (0.559-3.45) b	0.317 (0.233-3.00)
10	16	1.48 ± 0.760	1.20 ± 0.742	0.812 (0.460-5.42) c	0.483 (0.233-1.90)

*: 平均値 ± S.D., †: 中央値 (範囲), a:n=10, b:n=15, c:n=16

e) ギンセノシドRb₁ の血漿中濃度推移

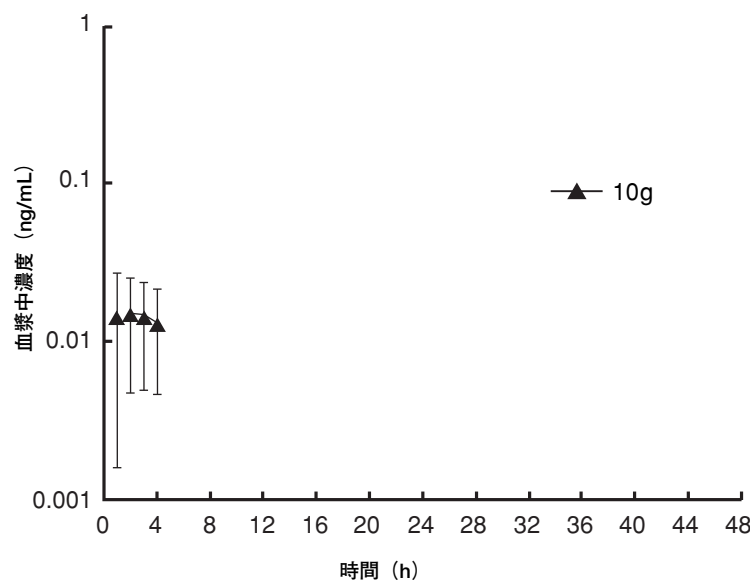


薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	1.33 ± 0.653	0.0504 ± 0.0189	37.8 (12.2-101)	4.00 (2.98-8.00)
5	16	2.27 ± 0.839	0.0744 ± 0.0229	41.0 (21.3-330)	4.02 (1.98-12.0)
10	16	3.45 ± 1.39	0.123 ± 0.0466	40.1 (20.3-5398)	3.98 (2.92-7.98)

*: 平均値 ± S.D., †: 中央値 (範囲)

f) ギンセノシド Rg₁の血漿中濃度推移



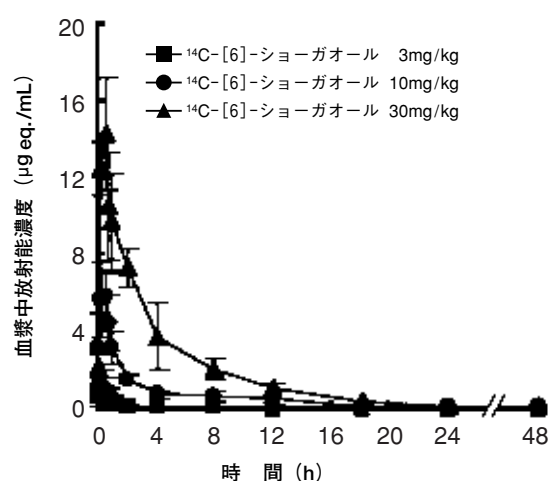
薬物動態パラメータ

投与量 (g)	n	AUC _{(0-last)*} (ng·h/mL)	C _{max} * (ng/mL)	t _{1/2} † (h)	t _{max} † (h)
2.5	15	0.191 ± 0.241	0.0198 ± 0.0320	27.8 (2.07-53.5) a	2.48 (0.500-8.00)
5	16	0.209 ± 0.236	0.0209 ± 0.00910	4.40 (2.06-1390) b	1.00 (0.233-3.93)
10	16	0.113 ± 0.0802	0.0230 ± 0.0117	14.3 (2.69-171) c	1.96 (0.983-23.7)

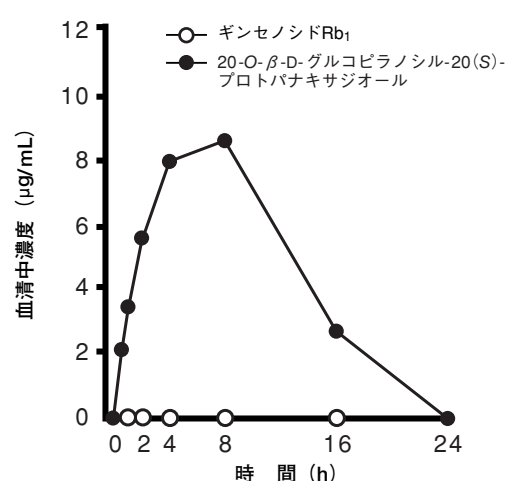
*:平均値 ± S.D、 †:中央値 (範囲)、 a:n=2, b:n=3, c:n=7

[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) [6]-ショーガオール(カンキョウの成分)²⁴⁾ 2) ギンセノシドRb₁ (ニンジン₁の成分)²⁵⁾

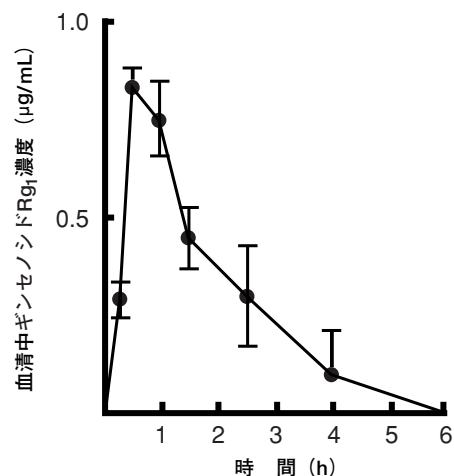


ラットにカンキョウの成分¹⁴C-[6]-ショーガオールを経口投与した際の血漿中放射能の濃度推移
[平均値 ± 標準偏差, n=3, ¹⁴C-[6]-ショーガオール放射活性測定]



C57BL/6マウスにニンジン₁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)-プロトバナキサジオールの濃度推移
[平均値, n=2, HPLCにより測定]

3) ギンセノシドRg₁ (ニンジンの成分)²⁶⁾



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]

(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

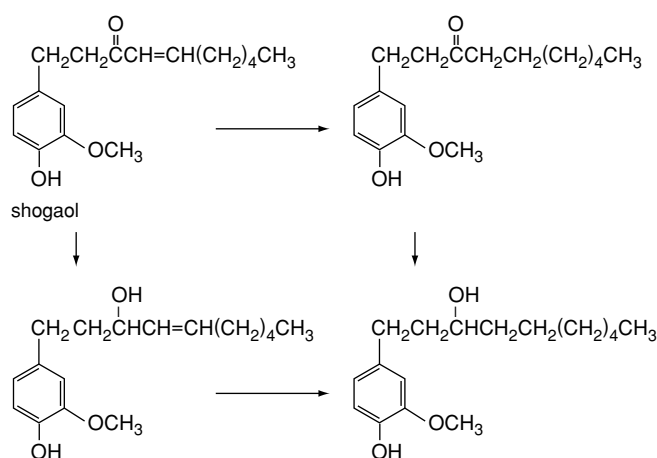
該当資料なし

5. 代謝

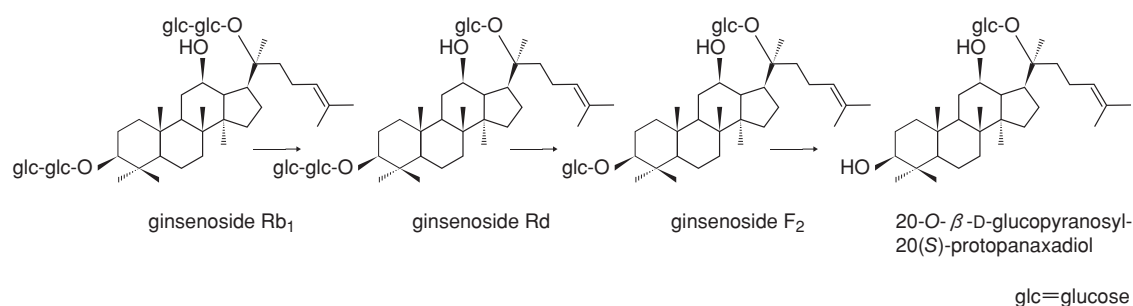
(1)代謝部位及び代謝経路

[参考]

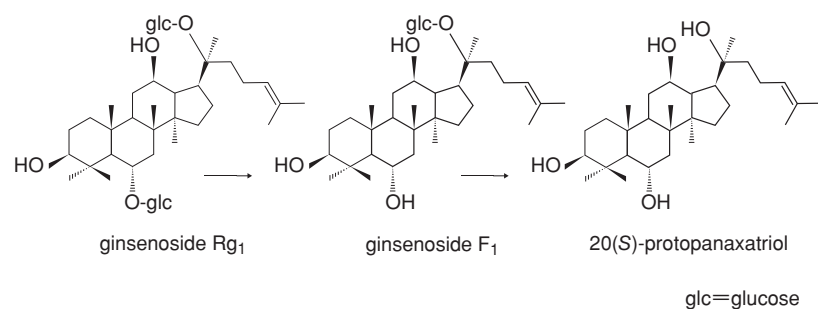
1)ラット肝粗分画上清におけるカンキョウの成分[6]-ショーガオールの代謝経路(*in vitro*)²⁷⁾



2)ヒト腸内細菌によるニンジン成分ギンセノシドRb₁の代謝経路(*in vitro*)²⁸⁾



3)ヒト腸内細菌によるニンジン成分ギンセノシドRg₁の代謝経路(*in vitro*)²⁸⁾



(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

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

特になし

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

肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

〔理由〕

本剤との因果関係が否定できない肝機能障害症例（企業報告）を検討したところ、本剤投与前より肝機能障害のある患者が存在していたため、上記の慎重投与を記載した。

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。

〔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)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

特になし

8. 副作用²⁹⁾

(1)副作用の概要

副作用発現頻度調査（2010年4月～2012年3月）において、3,269例中、64例（2.0%）72件に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。

1)重大な副作用と初期症状

1)間質性肺炎（頻度不明）：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24年1月10日付薬食安発0110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)肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -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AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTPの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、蕁麻疹等
肝 臓		肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP等の上昇を含む)	
消化器	腹痛	悪心、下痢	腹部膨満、胃部不快感、嘔吐

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]

本剤にはニンジンが含まれているため、発疹、蕁麻疹等の過敏症状があらわれるおそれがある³⁰⁾³¹⁾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。

肝臓

[理由]

副作用発現頻度調査の結果、本剤によると思われる症例が報告されているため、上記副作用を記載した。

[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。

消化器

[理由]

本剤によると思われる腹部膨満胃部不快感、悪心、嘔吐等が報告されている（企業報告）。また、腹痛、下痢等の消化器症状が文献・学会で報告されている^{32)～36)}。これらのため、上記副作用を記載した。

[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

副作用発現頻度

	全体		投与期間 26週未満		投与期間 26週以上	
	発現 例数	割合 (%)	発現 例数	割合 (%)	発現 例数	割合 (%)
安全性解析対象集団	3,269		2,224		1,045	
副作用発現症例数(例)	64		54		10	
副作用発現件数(件)	71		60		11	
副作用発現症例率(%)	2.0%		2.4%		1.0%	
副作用等の種類(器官別大分類:SOC、基本語:PT)	副作用の種類別発現症例数(症例数(率%))					
胃腸障害	32	1.0%	28	1.3%	4	0.4%
腹部不快感	1	0.0%	1	0.0%	0	
腹部膨満	3	0.1%	2	0.1%	1	0.1%
便秘	1	0.0%	1	0.0%	0	
下痢	18	0.6%	15	0.7%	3	0.3%
便失禁	1	0.0%	1	0.0%	0	
排便回数増加	1	0.0%	1	0.0%	0	
イレウス	1	0.0%	1	0.0%	0	
悪心	4	0.1%	4	0.2%	0	
口腔内不快感	1	0.0%	1	0.0%	0	
舌障害	1	0.0%	1	0.0%	0	
嘔吐	1	0.0%	1	0.0%	0	
口の錯感覚	1	0.0%	1	0.0%	0	
肝胆道系障害	11	0.3%	8	0.4%	3	0.3%
肝機能異常	9	0.3%	6	0.3%	3	0.3%
肝障害	2	0.1%	2	0.1%	0	
臨床検査	10	0.3%	7	0.3%	3	0.3%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.1%	3	0.1%	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.0%	1	0.0%	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.0%	1	0.0%	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.1%	0		2	0.2%
肝機能検査異常	3	0.1%	3	0.1%	0	
血中尿酸増加	1	0.0%	0		1	0.1%
腎機能検査異常	1	0.0%	1	0.0%	0	
体重増加	1	0.0%	1	0.0%	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	0.0%	1	0.0%	0	
吻合部出血	1	0.0%	1	0.0%	0	

一般・全身障害および投与部位の状態	3 0.1%	3 0.1%	0
倦怠感	1 0.0%	1 0.0%	0
末梢性浮腫	1 0.0%	1 0.0%	0
口渇	1 0.0%	1 0.0%	0
代謝および栄養障害	1 0.0%	1 0.0%	0
高アルカリホスファターゼ血症	1 0.0%	1 0.0%	0
神経系障害	2 0.1%	1 0.0%	1 0.1%
味覚異常	1 0.0%	0	1 0.1%
頭痛	1 0.0%	1 0.0%	0
腎および尿路障害	1 0.0%	1 0.0%	0
夜間頻尿	1 0.0%	1 0.0%	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 0.0%	1 0.0%	0
しゃっくり	1 0.0%	1 0.0%	0
皮膚および皮下組織障害	3 0.1%	3 0.1%	0
多汗症	1 0.0%	1 0.0%	0
発疹	1 0.0%	1 0.0%	0
蕁麻疹	1 0.0%	1 0.0%	0
血管障害	1 0.0%	1 0.0%	0
ほてり	1 0.0%	1 0.0%	0

MedDRA/J (Ver.14.1).

(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

患者背景別の副作用発現頻度

背景項目		例数	発現例数	割合(%)
安全性解析対象集団		3,269	64	2.0%
性別	男	1,616	33	2.0%
	女	1,653	31	1.9%
年齢(歳)	65歳未満	1,301	25	1.9%
	65歳以上	1,968	39	2.0%
入院外来別	入院	686	19	2.8%
	外来	1,687	28	1.7%
	入院⇔外来	875	17	1.9%
	不明	21	0	0.0%
BMI(kg/m ²)	25.0未満	2,687	51	1.9%
	25.0以上	496	12	2.4%
	不明	86	1	1.2%
アレルギー歴	なし	3,115	61	2.0%
	あり	129	3	2.3%
	不明	25	0	0.0%
肝機能障害	なし	2,829	57	2.0%
	あり	284	5	1.8%
	軽度	236	4	1.7%
	中等度	41	1	2.4%
	重度	7	0	0.0%
	不明	156	2	1.3%
腎機能障害	なし	2,938	58	2.0%
	あり	170	3	1.8%
	軽度	136	2	1.5%
	中等度	18	1	5.6%
	重度	16	0	0.0%
	不明	161	3	1.9%
合併症	なし	1,531	26	1.7%
	あり	1,738	38	2.2%
既往歴 (直近6ヵ月)	なし	2,362	48	2.0%
	あり	907	16	1.8%
平均1日投与量(g)	≤5.0	182	6	3.3%
	>5.0～≤7.5	1,843	34	1.8%
	>7.5～≤12.5	141	5	3.5%
	>12.5～≤15.0	1,090	19	1.7%
	>15.0	13	0	0.0%

(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

(1) 安全性薬理試験

— エキス顆粒のデータを示す。 —

・ 中枢及び末梢神経系に対する作用

雄性SD系ラットに1800、7200、28800mg/kgを単回経口投与し、Functional Observational Battery (FOB) 法にて検討した結果、7200mg/kg投与群で不整呼吸及び流涎が認められ、28800mg/kg投与群で呼吸数減少、蒼白、流涎、水様便、運動協調性及び歩行の異常、眼振を伴った異常行動（旋回）、空中正向反射の異常等が認められた。従って、無作用量は1800mg/kgであると判断された³⁷⁾。

・ 心血管系に対する作用

雄性ビーグル犬に600、1200、2400mg/kgを単回経口投与し、テレメトリー法で検討した結果、作用は認められなかった³⁸⁾。

・ 呼吸系に対する作用

雄性SD系ラットに1800、7200、28800mg/kgを単回経口投与し、Whole Body Plethysmography 法で検討した結果、7200mg/kg投与群で一回換気量及び分時換気量の有意な増加が認められ、28800mg/kg投与群で一回換気量及び分時換気量の有意な増加が認められた。従って、無作用量は1800mg/kgであると判断された³⁹⁾。

(2) 一般薬理試験⁴⁰⁾

— 乾燥エキス末のデータを示す。 —

〔注意：大建中湯は乾燥エキス末とコウイを1：8の割合で配合したものである。以下のデータはコウイを配合していない試験結果である。〕

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 (rotarod)	マウス	10	0.5, 1.0, 2.0	作用なし
麻酔作用 (ヘキシバルビタール)	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
(ベ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
(ベ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 摘出回腸	モルモット	6	濃度 (g/mL) $10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	10^{-4} g/mLにより収縮 反応が惹起された。
摘出回腸 (アセチルコリン、 ヒスタミン、 塩化バリウム誘発収縮)	モルモット	6	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	作用なし
呼吸・循環器系に対する作用				
呼吸	イヌ	4	0.5, 1.0, 2.0	作用なし
血压	イヌ	4	0.5, 1.0, 2.0	作用なし
収縮期血压				作用なし
拡張期血压				作用なし
平均血压				2.0 g/kg投与15及び 30分後において低下 が認められた。
血流	イヌ	4	0.5, 1.0, 2.0	1.0 g/kg投与5分後 において上昇、15、30、 60及び180分後におい て減少が認められた。
心拍数	イヌ	4	0.5, 1.0, 2.0	1.0 g/kg投与30分後、 2.0 g/kg投与後30から 180分において低下が 認められた。
心電図 (QRS duration) (S-T segment) (PR interval)	イヌ	4	0.5, 1.0, 2.0	作用なし 作用なし 2.0 g/kg投与150及び 180分後において延長 が認められた。
(QT interval : QTc)				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、尿中電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-)、 pH	ラット	10	0.5, 1.0, 2.0	作用なし

まとめ

中枢神経系及び水・電解質代謝に作用は認められなかったが、自律神経・平滑筋において 10^{-4} g/mLの濃度で摘出腸管収縮を惹起し、薬効との関連が示唆された。循環器系において抑制傾向が認められたが、持続的なものではないため、重篤な作用を示唆する知見は認めなかった。

2. 毒性

—エキス顆粒のデータを示す。—

(1)単回投与毒性試験⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾

動物種	投与経路	性別	概略の致死量(mg/kg)
SD系ラット	経口	雄	>28800
		雌	>28800
ビーグル犬	経口	雄	>7200
		雌	>7200

(2)反復投与毒性試験

- ・SD系ラット雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を1カ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⁽⁴³⁾。
- ・SD系ラット雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を6カ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ず、無毒性量は7200mg/kg/日以上であると判断された⁽⁴⁴⁾。
- ・ビーグル犬雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を1カ月間経口投与した結果、2400mg/kg/日以上投与群で嘔吐が認められ、7200mg/kg/日投与群で軟便あるいは下痢が認められた。また、7200mg/kg/日投与群では雌のみに摂餌量の低値が認められた。従って、無毒性量は800mg/kg/日であると判断された。なお、これらの変化は1カ月間の休薬により回復した⁽⁴⁵⁾。
- ・ビーグル犬雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を3カ月間経口投与した結果、2400mg/kg/日以上投与群で嘔吐が認められ、7200mg/kg/日投与群で便性状の異常（軟便、粘性便あるいは水様便）が認められた。また、7200mg/kg/日投与群の雌雄で摂餌量の低値が認められた。従って、無毒性量は800mg/kg/日であると判断された。なお、これらの変化は1カ月間の休薬により回復した⁽⁴⁶⁾。
- ・ビーグル犬雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を6カ月間経口投与した結果、2400及び7200mg/kg/日投与群の雌雄に嘔吐及び異常便（軟便、水様便、粘液便）が観察され、体重低下を伴わない摂餌量の減少が2400mg/kg/日投与群の雌、及び7200mg/kg/日投与群の雌雄に認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに800mg/kg/日と判断された⁽⁴⁷⁾。

(3)生殖発生毒性試験

- ・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁽⁴⁸⁾

SD系ラット雌雄に800、2400、7200mg/kg/日を、雄では交配前9週間及び交配期間を経て剖検前日まで、雌では交配前14日間及び交配期間を経て妊娠7日まで反復経口投与した結果、雌雄親動物に対する毒性並びに受胎能及び初期胚発生に何ら影響は認められなかった。

- ・胚・胎児発生に関する試験

SD系ラットに800、2400、7200mg/kg/日を、着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠7日から17日まで反復経口投与した結果、母動物、胚・胎児発生および生存胎児に何ら影響は認められなかった⁽⁴⁹⁾。

また、ウサギに800、2400、7200mg/kg/日を、着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠6日から18日まで反復経口投与した結果、7200mg/kg/日で母動物の排糞量減少、摂餌量減少が観察された。胚・胎児発生及び生存胎児に何ら影響は認められなかった。母動物の生殖機能、胚・胎児発生及び生存胎児に対する無毒性量は7200mg/kg以上と判断された。

また、母動物に対する一般毒性的な無毒性量は2400mg/kg/日と判断された⁵⁰⁾。

(4)その他の特殊毒性

遺伝毒性

*in vitro*の試験系であるマウスリンフォーマTK試験では陽性と判定された⁵¹⁾ が、細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった⁵²⁾。*in vivo*の試験系であるラットを用いる小核試験⁵³⁾ 及びラットを用いる不定期DNA合成 (UDS) 試験⁵⁴⁾ では陰性であった。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（3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、5kg（500g×10）、2.5g×84包、2.5g×189包

6. 同一成分・同効薬

[同一処方名薬]

コタロー大建中湯エキス細粒

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)3299

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

該当しない

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

5200092D1020

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 杉山 貢. Prog. Med. 1993, **13**, p.2901.
- 2) Endo, S. et al. Am. J. Surg. 2006, **192**(1), p.9.
- 3) Satoh, K. et al. J. Ethnopharmacol. 2003, **86**(1), p.37.
- 4) Satoh, K. et al. Dig. Dis. Sci. 2001, **46**(2), p.250.
- 5) Satoh, K. et al. Jpn. J. Pharmacol. 2001, **86**(1), p.32.
- 6) Hayakawa, T. et al. J. Smooth Muscle Res. 1999, **35**(2), p.55.
- 7) Kikuchi, D. et al. Tohoku. J. Exp. Med. 2013, **230**(4), p.197.
- 8) Satoh, K. et al. Biol. Pharm. Bull. 2001, **24**(10), p.1122.
- 9) Murata, P. et al. Life Sci. 2002, **70**, p.2061.
- 10) Kono, T. et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013, **304**(4), p.G428.
- 11) Kono, T. et al. J. Gastroenterology. 2011, **46**(10), p.1187.
- 12) Kono, T. et al. J. Crohns Colitis. 2010, **4**(2), p.161.
- 13) Hayakawa, T. et al. J. Smooth Muscle Res. 1999, **35**(2), p.47.
- 14) 古川良幸・他. 日消外会誌. 1995, **28**(4), p.956.
- 15) Manabe, N. et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010, **298**(6), p.G970.
- 16) Takayama, S. et al. Forsch. Komplementmed. 2010, **17**(4), p.195.
- 17) 本山 覚・他. 臨床婦人科産科. 2001, **55**(6), p.739.
- 18) Nagano, T. et al. Biol. Pharm. Bull. 1999, **22**(10), p.1131.
- 19) Nagano, T. et al. Biol. Pharm. Bull. 2000, **23**(3), p.352.
- 20) Sato, Y. et al. Biol. Pharm. Bull. 2004, **27**(11), p.1875.
- 21) Nakamura, T. et al. Jpn. J. Pharmacol. 2002, **88**(2), p.217.
- 22) Tokita, Y. et al. J. Pharmacol. Sci. 2007, **104**(4), p.303.
- 23) Munekage, et al. Drug Metab. Dispos. 2011, **39**(10), p.1784.
- 24) Asami, A. et al. J. Nat. Med. 2010, **64**(3), p.281.
- 25) Wakabayashi, C. et al. Oncol. Res. 1997, **9**, p.411.
- 26) Odani, T. et al. Chem. Pharm. Bull. 1983, **31**(1), p.292.
- 27) Surh, Y. J. et al. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1994, **84**(1), p.53.
- 28) Hasegawa, H. et al. Planta Med. 1996, **62**, p.453.
- 29) 香取征典・他. Prog. Med. 2012, **32**(9), p.1973.
香取征典・他. Prog. Med. 2016, **36**(4), p.582.
- 30) 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.
- 31) 菊谷豊彦. 日本薬剤師会雑誌. 1982, **34**(8), p.727.
- 32) 杉山 貢. Prog. Med. 1992, **12**(7), p.1668.
- 33) 国崎主税・他. 診断と治療. 1992, **80**(12), p.2365.
- 34) 亀岡信悟・他. 第5回日本漢方治療シンポジウム講演内容集. 1992, **5**(1), p.7.
- 35) 武市昌士・他. 漢方診療. 1994, **13**(6), p.39.
- 36) 長谷川有史・他. 漢方診療. 1994, **13**(12), p.4.

- 37) 株式会社ツムラ社内資料
- 38) 株式会社ツムラ社内資料
- 39) 株式会社ツムラ社内資料
- 40) Takeda, S. et al. 応用薬理. 2002, **63**(5・6), p.93.
- 41) 株式会社ツムラ社内資料
- 42) 株式会社ツムラ社内資料
- 43) 株式会社ツムラ社内資料
- 44) 株式会社ツムラ社内資料
- 45) 株式会社ツムラ社内資料
- 46) 株式会社ツムラ社内資料
- 47) 株式会社ツムラ社内資料
- 48) 株式会社ツムラ社内資料
- 49) 株式会社ツムラ社内資料
- 50) 株式会社ツムラ社内資料
- 51) 株式会社ツムラ社内資料
- 52) 株式会社ツムラ社内資料
- 53) 株式会社ツムラ社内資料
- 54) 株式会社ツムラ社内資料

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

2016年8月現在、外国では発売されていない。

XIII. 備考