

ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)の 副作用発現頻度調査

漢方製剤



ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)

※ ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)の注意事項等情報は、DIをご参照ください。

ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)の副作用

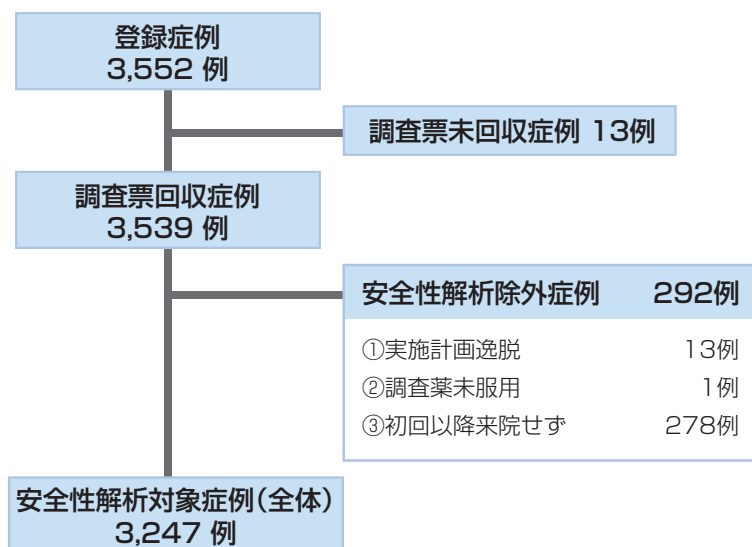
調査の目的 ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)の使用実態下における安全性、特に副作用発現頻度を明確にするとともに、投与期間および性別、年齢等の患者背景別の副作用発現頻度ならびに副作用発現時期を確認する。

調査の方法 調査期間は2021年10月から2024年9月までとし、本剤の効能又は効果である「消化機能が衰え、四肢倦怠感著しい虚弱体質者の次の諸症：夏やせ、病後の体力増強、結核症、食欲不振、胃下垂、感冒、痔、脱肛、子宮下垂、陰萎、半身不随、多汗症」に対し新規投与（過去に服薬したことがないか、あるいは最終服薬日から6ヵ月以上経過）された患者を対象とした。また使用実態下での調査であるため、本剤の1日投与量、投与期間、併用薬剤についての制限を設けなかった。

観察期間は 本剤の投与開始日より最大52週までとし、本剤投与開始後に出現した副作用について、事象名、発現日、重篤性、本剤の処置、転帰および転帰日、本剤との因果関係等を調査した。また、臨床検査値に関しては、検査項目ごとに異常変動の有無を評価し、異常変動が有と評価された場合は有害事象として取り扱い、事象名、発現日、重篤性、転帰および転帰日、本剤との因果関係等を調査した。

なお、効能又は効果以外に使用された場合にも安全性に関する情報を収集するため集計対象とした。^{*}

解析対象症例の内訳



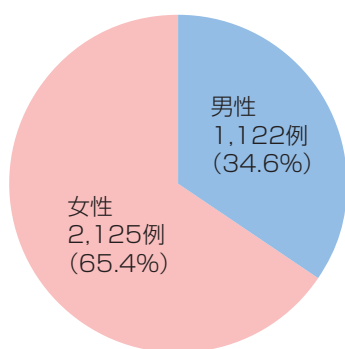
用発現頻度調査 概要

社内資料：ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)副作用発現頻度調査結果報告書

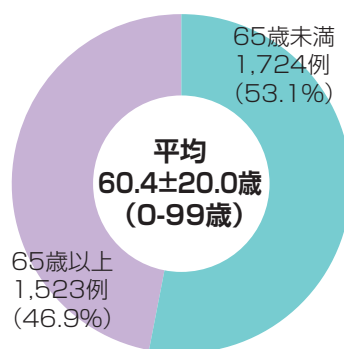
患者背景

(安全性解析対象集団 3,247例)

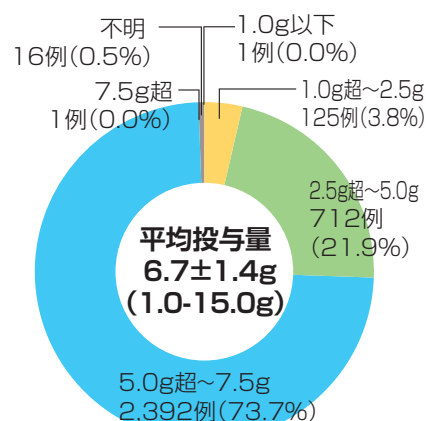
性別



年齢(歳)*



平均一日投与量(g)



(平均1日投与量は、投与期間が確定でき総投与量の算出が可能であった3,231例にて集計)

*「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドラインについて」(平成5年12月2日薬新薬第104号 厚生省薬務局新医薬品課長通知)より分類

その他の患者背景

(安全性解析対象集団 3,247例)

項目		例数	%
アレルギー歴	なし	2,773	85.4
	あり	242	7.5
	不明	232	7.1
肝機能障害	なし	2,478	76.3
	軽度	200	6.2
	中等度	17	0.5
	重度	4	0.1
	不明	548	16.9
腎機能障害	なし	2,433	74.9
	軽度	196	6.0
	中等度	49	1.5
	重度	21	0.6
	不明	548	16.9

項目		例数	%
合併症	なし	1,968	60.6
	あり	1,279	39.4

合併症の総疾患数：2,649件

主な合併症

高血圧 458件(17.3%)
(本態性高血圧症 17件を含む)

脂質異常症 153件(5.8%)

糖尿病 122件(4.6%)
(1型糖尿病 1件、2型糖尿病 32件を含む)

※効能又は効果、用法及び用量、注意事項等情報は、DIをご参照ください。

副作用の 発現状況

安全性解析対象集団3,247例において、本剤投与開始後に発現した副作用は83例100件に認められ、副作用発現頻度は2.6%であった。

主な副作用は低カリウム血症11例(0.3%)、下痢9例(0.3%)、肝機能異常8例(0.2%)、上腹部痛5例(0.2%)、悪心5例(0.2%)およびそう痒症5例(0.2%)であった。重篤な副作用は5例8件で、慢性心不全2件、虚血性大腸炎、肺炎、肝障害、腎機能障害、アレルギー性皮膚炎および低カリウム血症がそれぞれ1件であり、その他78例92件は非重篤であった。

100件の副作用発現後の転帰は、回復(消失)69件(69.0%)、軽快14件(14.0%)、未回復(不変)5件(5.0%)、死亡4件(4.0%)、不明8件(8.0%)であった。

重篤な症例について

重篤症例5例の転帰は、以下のとおりであった。虚血性大腸炎、アレルギー性皮膚炎、低カリウム血症、慢性心不全の4例は、回復(消失)した。一方、慢性心不全、肺炎、肝障害および腎機能障害の増悪を発現した1例は、これら事象を補中益気湯投与8日後に発症し入院。抗生剤、昇圧剤、酸素吸入などの処置を行ったものの、2日後死亡に至った。原疾患として肺炎と心不全、合併症として狭心症、急性循環不全、軽度肝機能障害および中等度腎機能障害を罹患しており、これらの疾患が死亡の原因として疑われたものの補中益気湯との関連性も完全には否定されなかった。

副作用の発現時期

発現時期について区分集計した結果、「代謝および栄養障害」に含まれる低カリウム血症11件の副作用は、52週を超える全期間の区分で発現が確認された。

一方、低カリウム血症以外の89件の副作用は、半数以上が4週までに発現し、すべてが39週までに発現していた。

発現までの日数 副作用 (器官別大分類:SOC)*	～4週		～8週		～12週		～26週		～39週		～52週		52週超		合計
	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	発現件数	割合(%)	
合計	57	57.0%	15	15.0%	9	9.0%	11	11.0%	4	4.0%	2	2.0%	2	2.0%	100
心臓障害	3	100.0%	0		0		0		0		0		0		3
耳および迷路障害	1	100.0%	0		0		0		0		0		0		1
胃腸障害	19	55.9%	7	20.6%	3	8.8%	5	14.7%	0		0		0		34
一般全身障害および投与部位の状態	3	42.9%	1	14.3%	0		2	28.6%	1	14.3%	0		0		7
肝胆道系障害	6	66.7%	1	11.1%	1	11.1%	1	11.1%	0		0		0		9
感染症および寄生虫症	1	100.0%	0		0		0		0		0		0		1
臨床検査	6	54.5%	3	27.3%	1	9.1%	1	9.1%	0		0		0		11
代謝および栄養障害	2	16.7%	1	8.3%	2	16.7%	2	16.7%	1	8.3%	2	16.7%	2	16.7%	12
筋骨格系および結合組織障害	1	100.0%	0		0		0		0		0		0		1
神経系障害	6	100.0%	0		0		0		0		0		0		6
精神障害	1	50.0%	0		1	50.0%	0		0		0		0		2
腎および尿路障害	1	100.0%	0		0		0		0		0		0		1
皮膚および皮下組織障害	6	60.0%	2	20.0%	1	10.0%	0		1	10.0%	0		0		10
血管障害	1	50.0%	0		0		0		1	50.0%	0		0		2

*MedDRA/J(Ver.27.1)

使用実態下の調査のため承認された用法及び用量外の報告も含めて解析評価しています。

副作用の発現状況(SOC/PT別)

	全体		投与期間 26週末満		投与期間 26週以上		投与期間不明	
	発現例数	割合(%)	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	3,247		2,109		962		176	
副作用発現症例数(例)	83		64		10		9	
副作用発現件数(件)	100		79		12		9	
副作用発現症例率(%)	2.6%		3.0%		1.0%		5.1%	
副作用などの種類(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%))							
心臓障害	3	0.1%	3	0.1%	0		0	
慢性心不全	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
動悸	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
耳および迷路障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
耳鳴	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
胃腸障害	29	0.9%	27	1.3%	0		2	1.1%
腹部不快感	4	0.1%	4	0.2%	0		0	
腹部膨満	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
腹痛	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
上腹部痛	5	0.2%	3	0.1%	0		2	1.1%
虚血性大腸炎	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
便秘	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
下痢	9	0.3%	9	0.4%	0		0	
おくび	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
鼓腸	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
胃腸障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
悪心	5	0.2%	5	0.2%	0		0	
嘔吐	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
軟便	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	0.2%	3	0.1%	2	0.2%	1	0.6%
不快感	1	0.0%	0		0		1	0.6%
顔面浮腫	1	0.0%	0		1	0.1%	0	
異常感	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
末梢性浮腫	4	0.1%	2	0.1%	2	0.2%	0	
肝胆道系障害	9	0.3%	9	0.4%	0		0	
肝機能異常	8	0.2%	8	0.4%	0		0	
肝障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
感染症および寄生虫症	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
肺炎	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
臨床検査	8	0.2%	6	0.3%	1	0.1%	1	0.6%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.0%	1	0.0%	0		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		0	
血中カリウム減少	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
血圧低下	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
血圧上昇	3	0.1%	2	0.1%	0		1	0.6%
血中尿素増加	1	0.0%	0		1	0.1%	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		0	
肝酵素上昇	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
代謝および栄養障害	12	0.4%	5	0.2%	6	0.6%	1	0.6%
低カリウム血症	11	0.3%	5	0.2%	6	0.6%	0	
食欲亢進	1	0.0%	0		0		1	0.6%
筋骨格系および結合組織障害	1	0.0%	0		0		1	0.6%
筋力低下	1	0.0%	0		0		1	0.6%
神経系障害	6	0.2%	5	0.2%	0		1	0.6%
浮動性めまい	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
頭痛	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
精神運動亢進	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
傾眠	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
味覚障害	1	0.0%	0		0		1	0.6%
精神障害	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
激越	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
パニック障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
腎および尿路障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
腎機能障害	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
皮膚および皮下組織障害	10	0.3%	7	0.3%	1	0.1%	2	1.1%
アレルギー性皮膚炎	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
湿疹	3	0.1%	2	0.1%	1	0.1%	0	
多汗症	1	0.0%	1	0.0%	0		0	
そう痒症	5	0.2%	3	0.1%	0		2	1.1%
血管障害	2	0.1%	1	0.0%	1	0.1%	0	
高血圧	1	0.0%	0		1	0.1%	0	
ほてり	1	0.0%	1	0.0%	0		0	

※MedDRA/J(Ver.27.1) 同一症例においてSOC内に複数のPTがある場合でもSOCは1件としてカウントした。

使用実態下の調査のため承認された用法及び用量外の報告も含めて解析評価しています。

患者背景別の 副作用 発現頻度

患者背景別の副作用発現頻度における解析では、年齢、入院外来別、アレルギー歴、肝機能障害および合併症の各項目で有意な関連性が認められた。

背景項目		例数	発現例数	割合(%)	χ^2 /Cochran-Armitage P値
安全性解析対象集団		3,247	83	2.6	—
性別	男	1,122	25	2.2	0.389
	女	2,125	58	2.7	
年齢(歳)	65歳未満	1,724	31	1.8	0.004
	65歳以上	1,523	52	3.4	
入院外来別	入院	65	5	7.7	0.025
	外来	3,129	76	2.4	
	入院⇔外来	53	2	3.8	
BMI	25.0未満	1,502	45	3.0	0.914*
	25.0以上	387	12	3.1	
	不明	1,358	26	1.9	—
アレルギー歴	なし	2,773	64	2.3	0.032*
	あり	242	11	4.5	
	不明	232	8	3.4	—
肝機能障害	なし	2,478	55	2.2	0.010*
	軽度	200	13	6.5	
	中等度	17	0		
	重度	4	0		
	不明	548	15	2.7	—
腎機能障害	なし	2,433	60	2.5	0.781*
	軽度	196	6	3.1	
	中等度	49	2	4.1	
	重度	21	0		
	不明	548	15	2.7	—
合併症	なし	1,968	14	0.7	0.000
	あり	1,279	69	5.4	
平均1日投与量(g)	≤1.0	1	0		0.279*
	1.0<~≤2.5	125	6	4.8	
	2.5<~≤5.0	712	18	2.5	
	5.0<~≤7.5	2,392	59	2.5	
	7.5<	1	0		
	不明	16	0		—

※BMI、アレルギー歴、肝機能障害、腎機能障害、平均1日投与量は不明を除いた症例で検定

使用実態下の調査のため承認された用法及び用量外の報告も含めて解析評価しています。



まとめ

ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)の
使用実態下における副作用発現頻度は
2.6%(3,247例中83例)であった。

主な副作用は、
「低カリウム血症」0.3%(11例)、「下痢」0.3%(9例)、「肝機能異常」0.2%(8例)、
「上腹部痛」0.2%(5例)、「悪心」0.2%(5例)、「そう痒症」0.2%(5例)であった。
重篤な副作用は5例8件で、
「慢性心不全」2件、「虚血性大腸炎」、「肺炎」、「肝障害」、「腎機能障害」、
「アレルギー性皮膚炎」、「低カリウム血症」がそれぞれ1件であり、
その他78例92件は非重篤であった。

器官別大分類SOC別では、
「胃腸障害」が0.9%(29例)と最も多く、
次に「代謝および栄養障害」0.4%(12例)、
「皮膚および皮下組織障害」0.3%(10例)、「肝胆道系障害」0.3%(9例)、
「臨床検査」0.2%(8例)であった。

副作用の発現時期では、
低カリウム血症は52週を超える全期間の区分集計で
発現が確認されたのに対し、
それ以外の副作用は半数以上が4週までに発現し、
すべてが39週までに発現した。

副作用発現率と有意な関連性を認めた患者背景は、
年齢、入院外来別、アレルギー歴、肝機能障害および合併症であった。

日本標準商品分類番号			薬効分類名		薬価基準		10. 相互作用			
875200			漢方製剤		収載		10.2 併用注意(併用に注意すること)			
名 称	製品名	和名	ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)				カンゾウ含有製剤 芍薬甘草湯 抑肝散 六君子湯 等 グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤 グリチルリチン酸－アンモニウム・グリシン・ L-システイン グリチルリチン酸－アンモニウム・グリシン・ DL-メチオニン配合錠 等 [8.2, 11.1.2, 11.1.3参照]	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。	グリチルリチン 酸は尿細管での 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。	
		洋名	TSUMURA Hochuekkito Extract Granules for Ethical Use							
	一般名	和名	補中益気湯							
		洋名	hochuekkito							
3. 組成・性状										
3.1 組成										
販売名		ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)								
有効成分		本品7.5g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス5.0gを含有する。 日局 オウギ(黄耆) ……………4.0g 日局 タイソウ(大棗) ………2.0g 日局 ソウジュツ(蒼朮) ……4.0g 日局 チンピ(陳皮) ……………2.0g 日局 ニンジン(人參) ………4.0g 日局 カンゾウ(甘草) ………1.5g 日局 トウキ(当帰) ……………3.0g 日局 ショウマ(升麻) ………1.0g 日局 サイコ(柴胡) ……………2.0g 日局 ショウキョウ(生姜)…0.5g								
添加剤		日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物								
3.2 製剤の性状										
剤形	顆粒剤	におい	特異なにおい		識別コード	ツムラ／41				
色	淡褐色	味	僅かに甘い							
4. 効能又は効果										
消化機能が衰え、四肢倦怠感著しい虚弱体質者の次の諸症： 夏やせ、病後の体力増強、結核症、食欲不振、胃下垂、感冒、痔、脱肛、子宮下垂、 陰萎、半身不随、多汗症										
〈証に関わる情報〉使用目標＝証 監修・大塚恭男、花輪壽彦(北里大学)										
比較的肉力の低下した人が、全身倦怠感、食欲不振などを訴える場合に用 いる。 1) 虚弱体質、結核症などの慢性疾患で上記症状を呈する場合。 2) 術後、病後、産後、高齢者の虚弱(フレイル)などで衰弱している場合。 3) 咳嗽、微熱、盗汗、動悸などを伴う場合。										
6. 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。										
8. 重要な基本的注意										
8.1 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。 8.2 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 意すること。[10.2, 11.1.2, 11.1.3参照] 8.3 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。										
9. 特定の背景を有する患者に関する注意										
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。										
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を 検討すること。										
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。										
9.8 高齢者 減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。										

11. 副作用			
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。			
11.1 重大な副作用			
11.1.1 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。また、咳嗽、呼吸困難、発熱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。			
11.1.2 偽アルドステロン症(頻度不明)：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。 [8.2, 10.2参照]			
11.1.3 ミオパチー(頻度不明)：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。[8.2, 10.2参照]			
11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)：AST、ALT、Al-P、γ-GTP等の 著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。			
11.2 その他の副作用			
	頻度不明		
過敏症	発疹、蕁麻疹等		
消化器	食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等		

15. その他の注意			
15.1 臨床使用に基づく情報 湿疹、皮膚炎等が悪化することがある。			
18. 薬効薬理			
18.1 作用機序(マウス、 <i>in vitro</i>) ^{1)～9)} 18.2 病後の体力低下に対する作用(ヒト、マウス) ^{2, 10～14)} 18.3 高齢者の体力低下に対する作用(マウス) ¹⁾ 18.4 食欲不振に対する作用(マウス) ¹⁵⁾ 18.5 感冒に対する作用(マウス) ⁵⁾ 18.6 精巣に対する作用(マウス) ^{16, 17)}			
20. 取扱い上の注意			
20.1 本剤の品質を保つため、できるだけ湿気を避け、直射日光の当たらない涼し い所に保管すること。 20.2 開封後は特に湿気を避け、取扱いに注意すること。 20.3 本剤は生薬を原料としているので、色調等が異なることがある。			
22. 包装			
500g[ボトル]	5kg(500g×10)[パウチ]	2.5g×42包[分包]	2.5g×189包[分包]
23. 主要文献			
1) Utsuyama, M. et al. :Mech. Ageing Dev. 2001;122:341-352 2) Harada, M. et al. :Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1995;17(4):687-703 3) Saiki, I. :Biol. Pharm. Bull. 2000;23(6):677-688 4) 丸山博文ほか:炎症. 1988;8(1):65-66 5) Mori, K. et al. :Antiviral Res. 1999;44(2):103-111 6) Li, T. et al. :Immunopharmacology. 1999;43(1):11-21 7) 野田洋一ほか:日本不妊学会雑誌. 1993;38(2):262-268 8) 山中幹基ほか:日本泌尿器科学会雑誌. 1998;89(7):641-646 9) 柴原浩章ほか:日本不妊学会雑誌. 1993;38(4):654-660 10) 大野修嗣:アレルギー. 1988;37(2):107-114 11) Abe, S. et al. :Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1999;21(2):331-342 12) Kido, T. et al. :Anticancer Res. 2000;20(6A):4109-4113 13) 前村和也ほか:漢方と免疫・アレルギー-3.メディカルトリビューン. 1990;108-115 14) 守屋純二:金沢医科大学雑誌. 2006;31(4):263-268 15) Yae, S. et al. :Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2012;1-10 16) 渡邊広是ほか:日本受精着床学会雑誌. 2006;23(1):19-23 17) 須藤和彦ほか:日本薬理学雑誌. 1988;92:251-261			
承認番号	承認年月	薬価基準収載	販売開始
16100AMZ01164000	1986年3月	1986年10月	1986年10月
貯法	有効期間	製造販売会社	2023年12月改訂の 電子添文より作成
室温保存	3年	株式会社ツムラ	