

ツムラ大建中湯 エキス顆粒(医療用)に関する 副作用発現頻度調査

香取征典, 塚本理史, 上之園秀基. Prog Med. 2012, 32(9), p.1973-1982.
追記)Prog Med. 2016, 36(4), p.582-586.

漢方製剤



ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)

ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)に関する

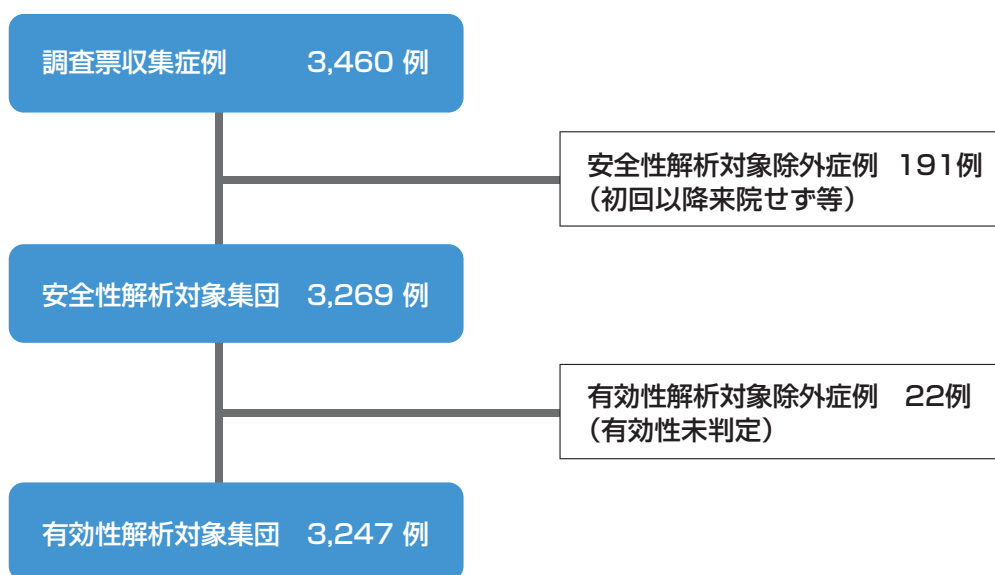
調査の目的

株式会社ツムラにおいて安全性、特に副作用発現頻度を明確にすることを目的に「ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)副作用発現頻度調査」を実施した。本調査により、これまで不明であった副作用の発現頻度を明確にするとともに、長期投与時および高齢者※、肝・腎機能障害を有する患者に対する副作用の発現頻度の確認も行った。

調査の方法

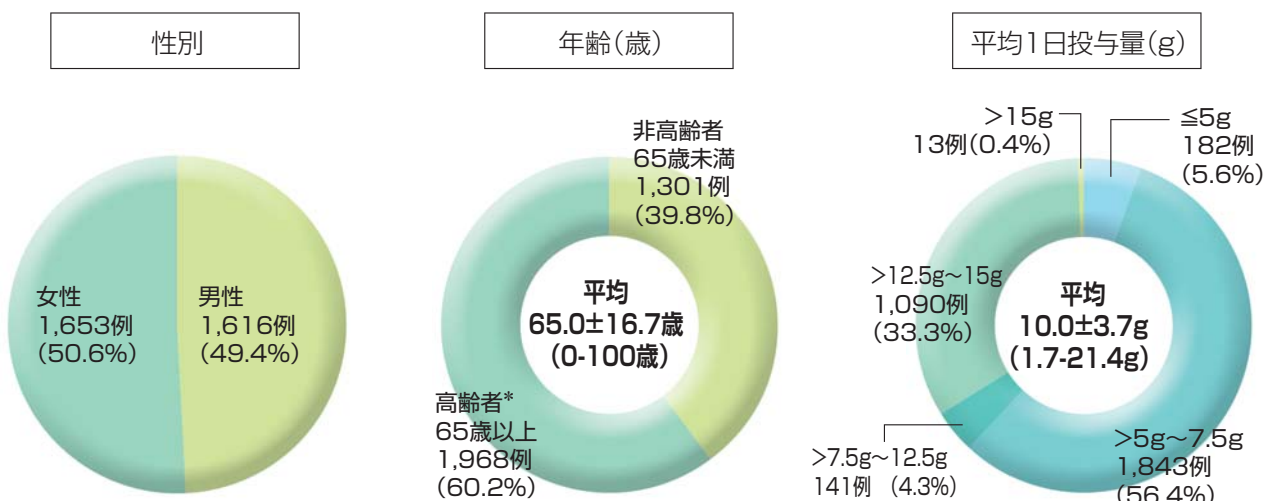
平成22年4月から平成24年3月まで(2年間)に、本薬の効能・効果である「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」に対し新規投与(過去に服薬したことがないか、あるいは最終服薬日から6ヵ月以上経過)された患者を対象とした。本薬の1日投与量、投与期間、併用薬剤、併用療法については、使用実態下での調査であるため、制限を設けなかった※。

解析対象集団の内訳



副作用発現頻度調査 概要

患者背景 (安全性解析対象集団 3,269例)



*「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 3,269例)

背景項目		例数	%
肝機能障害	なし	2,829	86.5
	あり	284	8.7
	不明	156	4.8
腎機能障害	なし	2,938	89.9
	あり	170	5.2
	不明	161	4.9
アレルギー歴	なし	3,115	95.3
	あり	129	3.9
	不明	25	0.8
合併症	なし	1,531	46.8
	あり	1,738	53.2

併用薬剤

併用薬剤あり 2,302例
総薬剤数 7,231件

主な併用薬剤: 酸化マグネシウム、モサプリドクエン酸塩水和物、アムロジピンベシル酸塩、センノシド、ランソプラゾール

中止・脱落

安全性解析対象集団での中止・脱落 511例

主な理由: 原疾患の悪化のため 51例
有害事象により調査継続困難 38例
合併症の増悪により調査継続困難 26例

※「用法及び用量」、高齢者への投与についての「使用上の注意」等は、DIをご参照ください。

副作用の発現頻度

本調査では、安全性解析対象集団3,269例において、本薬投与後に発現した副作用は64例72件であり、副作用発現頻度は2.0%であった。重篤な副作用は吻合部出血の1例1件であり、残り63例71件は全て非重篤であった。吻合部出血の症例は、本薬の投与を中止後に回復した。

	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%))					
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)コーディングに基づき集計を行ったが、同一症例で軟便と下痢が出現した1症例については、基本語(PT)において下痢1件としてまとめた上で発現頻度を算出した。

発現時期別の副作用発現頻度

副作用の発現時期について13週ごとで区分集計したところ、56件(77.8%)が13週までに発現し、26週までに65件(90.3%)が発現していた。

発現までの 日数 副作用 (器官別大分類)	～13週	14～26週	27～39週	40週～	合計
	発現件数(%)				
全体	56(77.8%)	9(12.5%)	6(8.3%)	1(1.4%)	72
胃腸障害	29(82.9%)	2(5.7%)	4(11.4%)	0	35
肝胆道系障害	8(72.7%)	1(9.1%)	1(9.1%)	1(9.1%)	11
臨床検査	8(61.5%)	4(30.8%)	1(7.7%)	0	13
傷害、中毒および処置合併症	1(100%)	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3(100%)	0	0	0	3
代謝および栄養障害	0	1(100%)	0	0	1
神経系障害	2(100%)	0	0	0	2
腎および尿路障害	1(100%)	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(100%)	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	2(66.7%)	1(33.3%)	0	0	3
血管障害	1(100%)	0	0	0	1

MedDRA/J(Ver.14.1)

患者背景別の副作用発現頻度

背景項目		例数	発現例数(%)
安全性解析対象集団		3,269	64 (2.0%)
性別	男性	1,616	33 (2.0%)
	女性	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%)

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

投与期間・背景因子が与える影響要因の分析

長期投与時および高齢者※、肝・腎機能障害を有する患者に対する副作用の発現頻度を検討する上で、各項目が発現頻度に対して与える影響をポワソン回帰分析により評価した。なお、一般化推定方程式から与えられるロバスト分散を用いて、影響要因の水準別リスク比の95%信頼区間推定も併せて行った。

投与期間・背景因子が与える影響要因の分析

副作用発現頻度に対する背景因子の各項目が与える影響要因については、明らかに影響を与えているものは確認されなかった。

項目・層		例数	副作用発現例数	割合(%)	ポワソン回帰分析	
					リスク比	95%信頼区間
性別	男性	1,616	33	2.0	1.000	—
	女性	1,653	31	1.9	0.826	0.496～1.375
年齢(歳)	65歳未満	1,301	25	1.9	1.000	—
	65歳以上	1,968	39	2.0	0.967	0.574～1.630
肝機能障害の有無	なし	2,829	57	2.0	1.000	—
	あり	284	5	1.8	0.823	0.325～2.087
腎機能障害の有無	なし	2,938	58	2.0	1.000	—
	あり	170	3	1.8	1.034	0.301～3.552
発現時期区分(週)	～13週	3,269	51	1.6	1.000	—
	14～26週	1,646	8	0.5	0.271	0.126～0.583
	27～39週	944	5	0.5	0.326	0.127～0.840
	40週～	644	1	0.2	0.055	0.008～0.371

まとめ

ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)の使用実態下における副作用発現頻度は2.0%(3,269例中64例)であった。

重篤な副作用は吻合部出血の1例1件であり、残り63例71件は非重篤であった。

投与期間別では、26週未満では2.4%(54例)、26週以上では1.0%(10例)であった。

器官別大分類(SOC)別でみると、胃腸障害が32例(発現頻度1.0%)と最も多く、次いで肝胆道系障害が11例(0.3%)、臨床検査が10例(0.3%)であった。

副作用の発現時期では、90.3%が26週以内に発現していた。

副作用発現頻度に対する背景因子の各項目が与える影響要因を分析したところ、明らかに影響を与えている背景因子は確認されなかった。

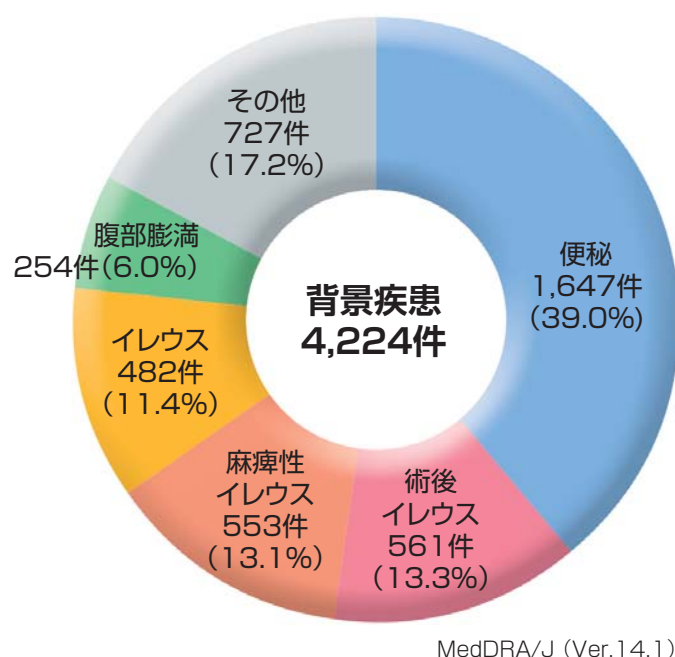
背景疾患(原疾患)別の有効性

調査の対象である「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」を有する患者での有効性解析対象集団3,247例において4,224件の背景疾患が収集されたが、その内訳は、便秘が1,647件(39.0%)と最も多く、次いで術後イレウスが561件(13.3%)、麻痺性イレウスが553件(13.1%)、イレウスが482件(11.4%)、腹部膨満が254件(6.0%)となった。これら上位5疾患で、全体の82.8%を占めた。*

改善率の算出には「判定不能」を除く症例に対する割合で算出したところ、全体の改善率は86.3%(4,120件中3,555件)となり、先の主な背景疾患別では、便秘で88.5%、術後イレウスで69.1%、麻痺性イレウスで92.7%、イレウスで87.7%、腹部膨満で96.0%となった。*
なお、有効性評価に際しては、特に客観的な評価基準は設けず、担当医師の主観により評価されたものである。

有効性解析対象集団 3,247例

【「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」を有する下記疾患患者】



背景疾患名	改善率*
全体	86.3% (3,555件)
便秘	88.5% (1,420件)
術後イレウス	69.1% (376件)
麻痺性イレウス	92.7% (506件)
イレウス	87.7% (414件)
腹部膨満	96.0% (239例)

*改善率:「判定不能」を除く症例に対する割合で算出

※詳細については製品添付文書をご覧ください。
「使用上の注意」等の改訂には十分ご注意ください。

日本標準商品分類番号				薬効分類名																			
875200				漢方製剤																			
名 称	製品名	和名	ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)																				
		洋名	TSUMURA Daikenchuto Extract Granules for Ethical Use																				
	一般名	和名	大建中湯																				
		洋名	daikenchuto																				
薬価基準				収載																			
開発の経緯及び特徴																							
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。 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。																							
組成・性状																							
組成	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(乾姜).....5.0g 日局 サンショウ(山椒)2.0g 日局 ニンジン(人参).....3.0g																						
性状	添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物																					
	剤形	顆粒剤	におい	特異なにおい	識別コード	ツムラ／100																	
色	淡灰白色	味	甘くて辛い																				
効能又は効果																							
腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの																							
〈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)																							
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。																							
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。																							
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) 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。]																							
2. 重要な基本的注意 (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。																							
3. 副作用 ¹⁾ 副作用発生状況の概要 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件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。																							
(1)重大な副作用				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。 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。																			
(2)その他の副作用				<table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹等</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP等の上昇を含む)</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛</td><td>悪心、下痢</td><td>腹部膨満、胃部不快感、嘔吐</td></tr></table>					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
	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。																							
4. 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。																							
5. 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。																							
6. 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]																							
薬効薬理																							
1.消化管運動促進作用 (健康成人(海外データ)、イス、マウス、 <i>in vitro</i>) ^{2)～6)}																							
2.消化管過剰運動抑制作用(マウス) ⁷⁾																							
3.イレウス抑制作用(ラット、マウス) ^{8)～10)}																							
4.腸管血流増加作用(健康成人) ¹¹⁾																							
5.消化管ホルモン分泌作用(健康成人) ^{12)～14)}																							
6.作用機序 (1)消化管運動促進作用 (イス、マウス、 <i>in vitro</i>) ³⁾⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾ (2)消化管運動抑制作用(<i>in vitro</i>) ⁷⁾ (3)腸管血流増加作用(ラット) ¹⁵⁾¹⁶⁾ (4)抗炎症作用(マウス、 <i>in vitro</i>) ⁹⁾¹⁷⁾																							
取扱い上の注意				包装																			
貯法：しゃ光・気密容器 使用期限：容器、外箱に表示				●ボトル品 500g、5kg(500g×10) ●分包品 2.5g×84包、2.5g×189包																			
承認番号		承認年月		薬価基準収載年月		販売開始年月																	
(61AM)3299		1986年5月		1986年10月		1986年10月																	
主要文献																							
1)香取征典・他. Prog. Med. 2016, 36 (4), p.582. 2)Manabe, N. et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2010, 298 (6), p.G970. 3)Kikuchi, D. et al. Tohoku. J. Exp. Med. 2013, 230 (4), p.197. 4)Satoh, K. et al. J. Ethnopharmacol. 2003, 86 (1), p.37. 5)Nakamura, T. et al. Jpn. J. Pharmacol. 2002, 88 (2), p.217. 6)Satoh, K. et al. Dig. Dis. Sci. 2001, 46 (2), p.250. 7)Satoh, K. et al. Biol. Pharm. Bull. 2001, 24 (10), p.1122. 8)Tokita, Y. et al. J. Pharmacol. Sci. 2007, 104 (4), p.303. 9)Hayakawa, T. et al. J. Smooth Muscle Res. 1999, 35 (2), p.47. 10)Satoh, K. et al. Jpn. J. Pharmacol. 2001, 86 (1), p.32. 11)Takayama, S. et al. Forsch. Komplementmed. 2010, 17 (4), p.195. 12)Nagano, T. et al. Biol. Pharm. Bull. 1999, 22 (10), p.1131. 13)Nagano, T. et al. Biol. Pharm. Bull. 2000, 23 (3), p.352. 14)Sato, Y. et al. Biol. Pharm. Bull. 2004, 27 (11), p.1875. 15)Murata, P. et al. Life Sci. 2002, 70 , p.2061. 16)Kono, T. et al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013, 304 (4), p.G428. 17)Kono, T. et al. J. Crohns Colitis. 2010, 4 (2), p.161.																							
製造販売会社		株式会社ツムラ		2016年6月改訂の添付文書より作成																			