



【注意】

本資料は調査当時に作成された資料を元に作成しております。
また、“有効性”に関する内容は割愛いたしました。
記載内容にはご注意願います。
「使用上の注意」は最新の添付文書をご参照ください。

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)の使用成績調査Ⅱ
— 副作用発生頻度調査 —

安全性情報

(閲覧限定)

【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。]

注意事項

本調査は当時の法律やガイドライン※に則って実施計画書を作成し、調査を実施致しました。記載内容についてご注意ください。

※「医薬品の市販後調査の実施に関する基準（GPMSP）（平成5年6月28日 薬安第56号）
「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドラインについて（平成5年6月28日 薬安第54号）」

◆使用成績調査Ⅱとは

- ・ 医薬品の使用実態下での有効性、安全性及び品質に関する問題点、疑問点の有無を把握するために行われる調査のうち、再審査に係るものを除いたものをいう。

目次

I. 調査概要	3
II. 評価症例数	4
III. 安全性解析	
1. 患者背景	5
2. 副作用の種類別発現状況	6
3. 間質性肺炎発現の一症例	7
4. 副作用発現までの期間	8
5. 患者背景別の副作用発現状況	9
IV. 漢方医学的背景による安全性	
証(患者の病態、体質)からみた安全性	11
V. まとめ	12
使用上の注意／ Drug Information	最終ページ

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用) － 使用成績調査 II －

目的

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)の使用実態下での既知の副作用の発生頻度を調査するとともに、未知の副作用の検出を行う。また、併せて無効例の把握を行う。

調査対象

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)を新たに投薬される患者のうち下記の効能効果範囲内の全患者を調査対象とした。

【対象疾患】

- 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
- II. 慢性肝炎における肝機能障害の改善

調査期間

平成7年10月1日～平成9年3月31日(18カ月間)

調査症例数

0.1%の頻度で発現する副作用を95%以上の検出力で検出できる3,000例を目標とし、2,578例の症例を収集した。

調査実施方法

●患者登録

ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)の投薬を新たに開始された患者を来院した順に5症例(担当医師1人につき)連続して登録し、プロスペクティブな調査を行った。

●観察期間

観察期間は投与開始日から投与終了までとした。ただし、投与が4カ月以上継続する場合は投与開始から4カ月の時点で観察を終了し、評価を行った。



Ⅱ 評価症例数

収集した2,578例のうち小柴胡湯を投与開始後再び受診されなかった症例を除く2,495例について安全性解析を行いました。

また、対象疾患別の解析対象症例数は以下に示すとおりでした。

対象疾患		評価対象	安全性	
			例数	(%)
全 体			2,495	(100%)
慢性肝炎	B型慢性肝炎		197	(7.9%)
	C型慢性肝炎		939	(37.6%)
	臨床的に診断された慢性肝炎		677	(27.1%)
	小 計		1,813	(72.7%)
その他	風邪症候群		201	(8.1%)
	気管支炎		93	(3.7%)
	胃腸障害		123	(4.9%)
	その他		434	(17.4%)
	小 計		851	(34.1%)
合 計			2,664	

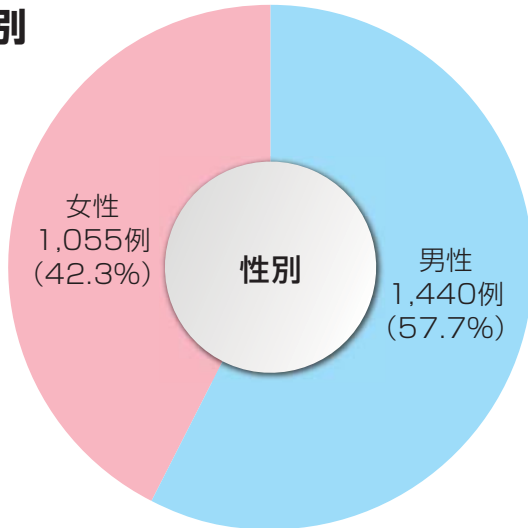
対象疾患が複数記載されたものについてはそれぞれの疾患でカウントし、延べ症例数として示してあります。



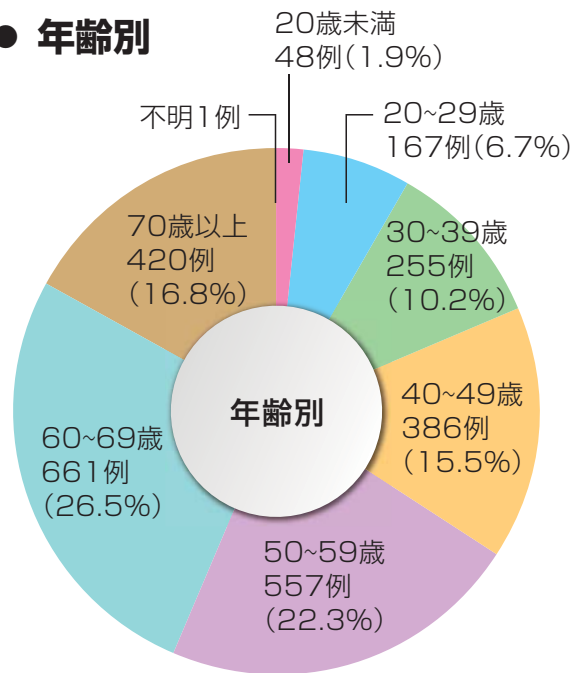
安全性解析

1. 患者背景（安全性解析対象2,495例）

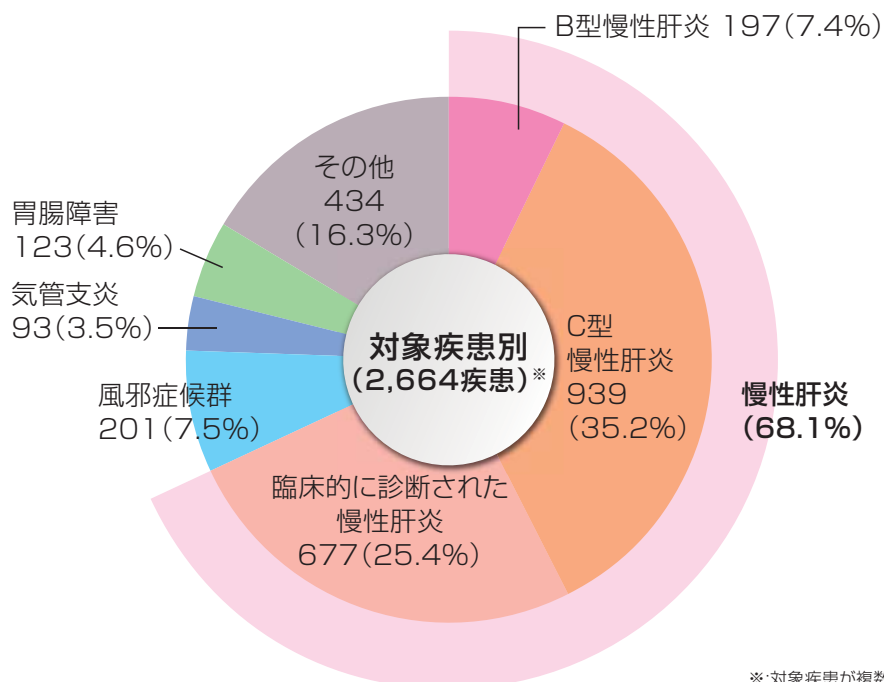
● 性別



● 年齢別



● 対象疾患別



※:対象疾患が複数記載されたものがあるため、延べ症例数2,664疾患の割合を示してあります。



III 安全性解析

2. 副作用の種類別発現状況

副作用は2,495例中 69例(2.77%)、副作用名別にして88件(3.53%)発現しました。

主な副作用は、胃部不快感、下痢等の消化管障害が25件(1.00%)と最も多く、次いで血清トランスアミナーゼ(GOT/AST、GPT/ALT)の上昇等の肝臓・胆管障害(臨床検査値異常)が16件(0.64%)、低カリウム血症、浮腫等の代謝・栄養障害が15件(0.60%)、咳等の呼吸器障害が11件(0.44%)などでした。

副作用の種類 (器官別大分類)	発現件数 (件) (%)	副作用名	発現件数 (件) (%)	程度		使用上の注意 に記載あり
				(中等度)	(軽度)	
消化管障害	25(1.00%)	胃部不快感(胸やけ、呑酸)	7(0.28%)	1	6	○
		下痢	5(0.20%)	2	3	○
		嘔吐	3(0.12%)	1	2	○
		悪心、食欲不振	1(0.04%)		1	○
		食欲不振	2(0.08%)		2	○
		腹痛	2(0.08%)		2	○
		腹部膨満感	2(0.08%)		2	○
		口内炎	1(0.04%)		1	
		口内乾燥	1(0.04%)		1	
		心窩部痛	1(0.04%)	1		
肝臓・胆管障害	16(0.64%)	血清トランスアミナーゼ (GOT/AST、GPT/ALT)上昇	11(0.44%)	6	5	○
		アルカリフォスファターゼ上昇	3(0.12%)	1	2	○
		γ-GTP上昇	1(0.04%)		1	○
		アルファ・フェトプロテイン上昇	1(0.04%)		1	
代謝・栄養障害	15(0.60%)	低カリウム血症	4(0.16%)	1	3	○
		浮腫	3(0.12%)		3	○
		CPK上昇	1(0.04%)		1	○
		LDH上昇	2(0.08%)		2	
		コリンエステラーゼ低下	2(0.08%)		2	
		血清コレステロール上昇	1(0.04%)		1	
		血清総蛋白減少	1(0.04%)		1	
		血清総蛋白上昇	1(0.04%)		1	
呼吸器障害	11(0.44%)	咳	7(0.28%)	2	5	○
		間質性肺炎	1(0.04%)	1		○
		咳、痰	1(0.04%)		1	
		咽頭刺激感	1(0.04%)	1		
		鼻水	1(0.04%)		1	
一般の全身障害	7(0.28%)	発熱	3(0.12%)	2	1	○
		気分不良	2(0.08%)		2	
		頭痛	1(0.04%)		1	
		倦怠感もしくは全身倦怠	1(0.04%)		1	
皮膚・皮膚付属器障害	5(0.20%)	発疹、蕁麻疹等	3(0.12%)		3	○
		痒痒感	2(0.08%)		2	○
泌尿器障害	3(0.12%)	頻尿	2(0.08%)		2	○
		排尿障害	1(0.04%)		1	○
内分泌障害	2(0.08%)	偽アルドステロン症	1(0.04%)	1		○
		乳房痛(男性)	1(0.04%)		1	
筋・骨格障害	1(0.04%)	関節痛	1(0.04%)		1	
中枢・末梢神経障害	1(0.04%)	嚔声	1(0.04%)		1	
心・血管障害(一般)	1(0.04%)	肺水腫	1(0.04%)	1		
白血球・網内系障害	1(0.04%)	白血球減少	1(0.04%)	1		
合 計	88(3.53%)			22	66	



III 安全性解析

3. 間質性肺炎発現の一症例

本調査で収集された2,495例中、間質性肺炎が1例報告されました。

● 症例の概要（間質性肺炎発現症例）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過および処置	
男 ・ 60代	C型慢性 活動性肝炎 (糖尿病)	7.5g 102日	・投与開始	C型慢性活動性肝炎に対して小柴胡湯の投与を開始。
			・投与 70日後	外来受診時「咳嗽」の訴えあり。痰、発熱、咽頭痛は認めず、胸部X線施行。
			・投与 101日後	外来受診時に「咳嗽が持続する」と再度の訴えがあり前回同様、喀痰、発熱、咽頭痛および息切れは認めないものの、胸部CT撮影にて間質陰影を認め、間質性肺炎と診断。小柴胡湯を中止して経過観察とする。
			・投与中止 44日後	咳嗽を認めず、軽快した。

併用薬剤：グリチルリチン(注射剤)

臨床検査値

検査項目	投与 77日前	投与 70日後	投与 80日後	投与 101日後	投与中止 44日後	投与中止 121日後
WBC (/mm ³)	4400		5900	5800	6800	5600
RBC (x10 ⁴ /mm ³)	440		487	495	500	435
Hb (g/dl)	14.4		15.3	15.6	15.8	13.8
Ht (%)	39.4		42.5	43.0	42.9	38.6
PLT (x10 ⁴ /mm ³)	8.9		11.0	9.7	11.1	11.5
Eos (%)	0.0		5.0	3.0	1.0	4.0
Bas (%)	1.0		2.0	4.0	3.0	3.0
St (%)	0.0		5.0	1.0	0.0	1.0
Seg (%)	73.0		49.0	40.0	44.0	50.0
Mon (%)	6.0		7.0	6.0	5.0	2.0
Lym (%)	20.0		32.0	45.0	47.0	40.0
TP (g/dl)	7.9		8.2	8.1	8.8	8.0
Alb (g/dl)	3.9		3.8	4.0	4.4	4.4
TTT (U)	2.3		7.7(KV)	9.1(KV)	4.9	4.2(KV)
T-Bil (mg/dl)	1.1		0.9	0.9	0.8	0.8
GOT/AST (IU/l)	100		59	53	77	56
GPT/ALT (IU/l)	134		63	52	74	56
Al-P (IU/l)	583		473	445	385	438
LDH (IU/l)	321		479	454	363	315
CRP (mg/dl)	0.0		ND	ND	ND	ND

▲
咳嗽の出現

▲
胸部CT 異常の確認
小柴胡湯の投与中止

【添付文書：警告】

- 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。
- 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)



安全性解析

4. 副作用発現までの期間

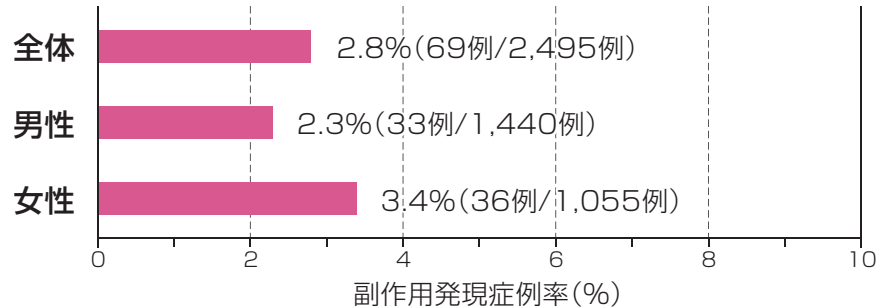
副作用発現までの期間	2週未満	～4週	～8週	8週以上	合 計
消化管障害	10	6	6	3	25
肝臓・胆管障害	3	4	1	8	16
代謝・栄養障害	1	3	4	7	15
呼吸器障害	2	1	2	6	11
一般的全身障害	3	2	1	1	7
皮膚・皮膚付属器障害	3	1	1		5
泌尿器障害			1	2	3
内分泌障害		1		1	2
筋・骨格障害	1				1
中枢・末梢神経障害	1				1
心・血管障害(一般)			1		1
白血球・網内系障害			1		1
合 計	24	18	18	28	88



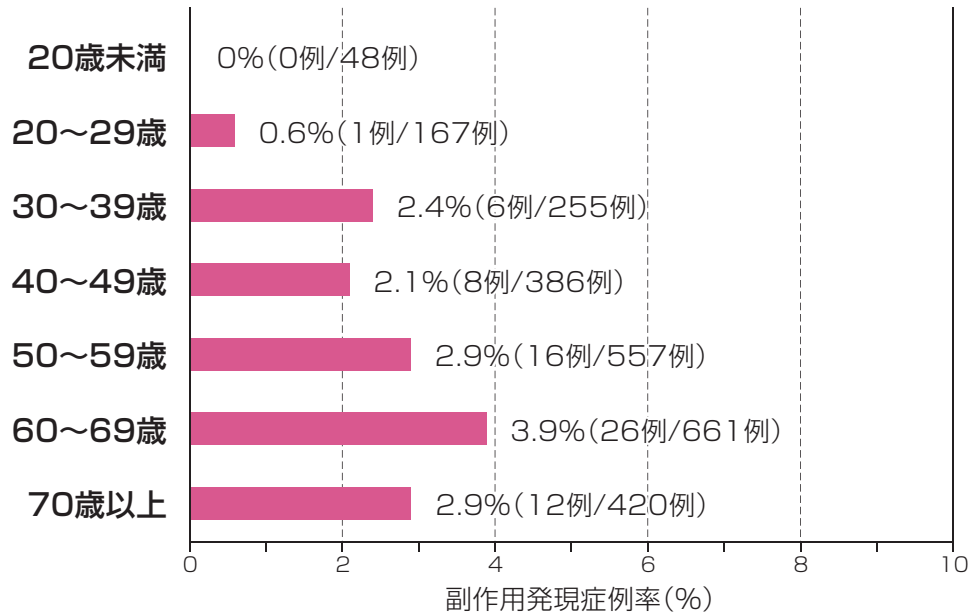
III 安全性解析

5. 患者背景別の副作用発現状況(1)

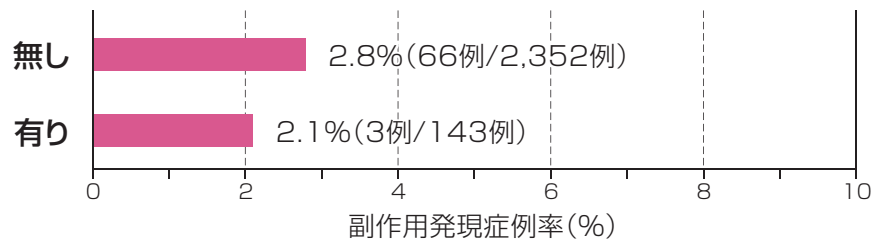
● 性別



● 年齢



● アレルギー歴

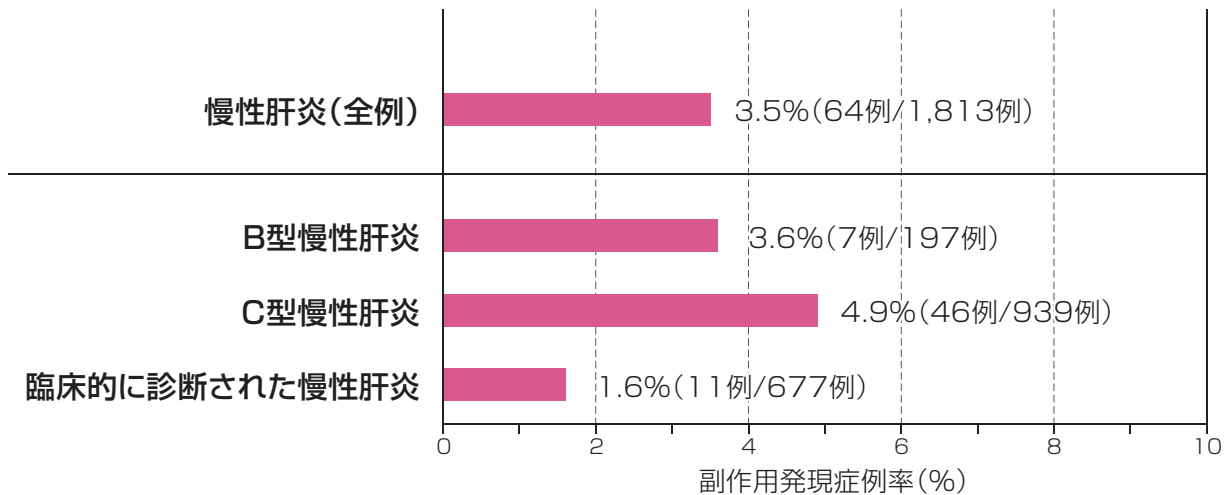




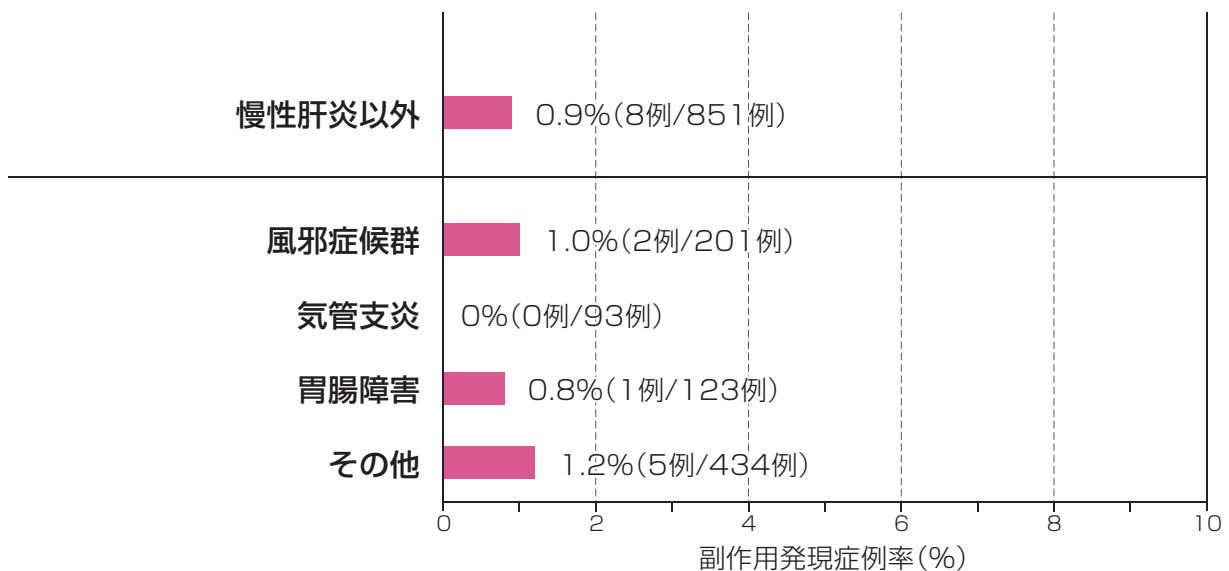
Ⅲ 安全性解析

5. 患者背景別の副作用発現状況(2)

● 小柴胡湯を慢性肝炎に使用した症例



● 小柴胡湯を慢性肝炎以外の疾患に使用した症例





漢方医学的背景による安全性

証(患者の病態・体質)からみた副作用発現頻度

漢方的所見		副作用発現症例率					
		1	2	3	4	5	6(%)
体格	がっちり・筋肉質 肥満傾向(脂肪肥り)			2.4%(18例/741例)			
	普通			2.1%(30例/1,405例)			
	やせ型・水肥り傾向					6.0%(21例/348例)	
顔色	赤ら傾向			3.1%(12例/389例)			
	普通			2.3%(43例/1,836例)			
	色白・そう白傾向					5.2%(14例/269例)	
気力・体力の 低下	ない		1.9%(16例/854例)				
	まれにある			3.1%(26例/844例)			
	しばしばある			3.4%(22例/647例)			
	いつもある		2.1%(3例/141例)				
寒がりまたは 手足の冷え	冷え症でない		2.0%(30例/1,530例)				
	少し冷え症である			3.9%(26例/673例)			
	冷え症である			4.1%(10例/241例)			
	かなり冷え症である		2.5%(1例/40例)				
胃腸虚弱	ない		2.3%(25例/1,074例)				
	多少ある			2.9%(32例/1,104例)			
	強くある			3.5%(9例/256例)			
	非常に強くある		1.9%(1例/52例)				
下痢または 軟便傾向	ない			2.8%(46例/1,635例)			
	まれにある			2.8%(18例/635例)			
	月に一回ある		0%(0例/146例)				
	毎週一回以上ある		1.5%(1例/67例)				
合 計				2.8%(69例/2,495例)			

まとめ

収集された2,578例のうち小柴胡湯投与開始後再受診しなかった症例を除く2,495例について安全性解析を行った結果、以下の結果が認められました。

① 安全性解析について（副作用の発現状況）

- 1 副作用は2,495例中69例(2.77%)、副作用名別にして88件(3.53%)発現しました。
- 2 副作用の種類別発現状況は、胃部不快感、下痢等の消化管障害が25件(1.00%)と最も多く、次に血清トランスアミナーゼ(GOT/AST、GPT/ALT)の上昇等の肝臓・胆管障害が16件(0.64%)、低カリウム血症、浮腫等の代謝障害が15件(0.60%)などでした。
- 3 解析対象2,495例中1例に薬剤性間質性肺炎が疑われた症例が報告され、ステロイド治療を行なうこともなく小柴胡湯の投与中止のみにより軽快、回復しました。薬剤性間質性肺炎の発現頻度は0.1%未満(まれに)と推定されました。
- 4 副作用の発現は高齢者で多い傾向が見られ、60歳以上では1,081例中38例(3.5%)、60歳未満で1,413例中31例(2.2%)でした。
- 5 肝機能障害を有する症例で副作用発現率が高く、肝機能障害で小柴胡湯を使用した1,813例中64例(3.5%)、それ以外の目的でを使用した851例中8例(0.9%)でした。

② 漢方医学的背景による安全性

- 1 やせ型・水肥り傾向の患者では348例中21例(6.0%)、顔色が色白・そう白傾向の患者では269例中14例(5.2%)、冷え症である患者では954例中37例(3.9%)と高い傾向が認められました。

※詳細については製品添付文書をご覧ください。
「警告、禁忌を含む使用上の注意」等の改訂には十分で留意ください。

日本標準商品分類番号				薬効分類名		使用上の注意		
875200				漢方製剤				
名 称	製品名	和名	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)					
		洋名	TSUMURA Shosaikoto Extract Granules for Ethical Use					
	一般名	和名	小柴胡湯					
		洋名	shosaikoto					
薬価基準		収載						
警告								
【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								
【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/mm ³ 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(柴胡)……………	7.0g	日局 ニンジン(人參)……………	3.0g				
性状	日局 ハンゲ(半夏)……………	5.0g	日局 カンゾウ(甘草)……………	2.0g				
	日局 オウゴン(黄芩)……………	3.0g	日局 ショウキョウ(生姜)……………	1.0g				
	日局 タイソウ(大棗)……………	3.0g						
	添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、ショ糖脂肪酸エステル						
性状	剤形	顆粒剤	におい	特異なにおい	識別コード	ツムラ／9		
	色	淡黄褐色	味	わずかに甘い				
効能又は効果								
1.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、気管支喘息、感冒、リンパ腺炎、慢性胃腸障害、産後回復不全								
2.慢性肝炎における肝機能障害の改善								
〈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)								
体力中等度の人で胸脇苦満*のある場合に用いる。 1)熱性疾患では食欲不振、口中不快感などを伴う場合。 2)胸脇苦満*の認められる諸種慢性疾患。(効能・効果参照) 3)食欲不振、全身倦怠感などを伴う諸種慢性疾患。(効能・効果参照) 4)虚弱な小児に用いる。 *胸脇苦満：心窩部より季肋部にかけて苦満感を訴え、抵抗・圧痛の認められる症状をいう。								
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。								
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 ●分包品 2.5g×42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)3280		1986年5月		1986年10月		1986年10月		
製造販売会社		株式会社ツムラ		2014年4月改訂の添付文書より作成				