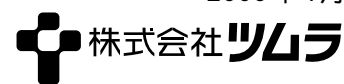


- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

使用上の注意改訂のお知らせ

2000年1月



ツムラ / 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)

標記製品の使用上の注意を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

本改訂は厚生省医薬安全局安全対策課長通知（以下、医薬安指示）による使用上の注意の改訂です。

なお、改訂添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日時を要しますので、本剤のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

また、医薬安指示による改訂内容につきましては、日本公定書協会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (医薬品安全対策情報)」に掲載されます。

【改訂内容】

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(下線 ― 医薬安指示による改訂)

改訂後	改訂前
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <u>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。]</u> 3. <u>慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が10万 μm^3以下の患者 [肝硬変が疑われる。]</u> 	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>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）</p>

慎重投与

(下線 ― 医薬安指示による改訂)

改訂後	改訂前
<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (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) <u>慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が15万 μm^3以下の患者 [肝硬変に移行している可能性がある。]</u> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <p>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。]</p>

改訂後の使用上の注意全文を裏面に掲載致しましたのでご参照下さい

重要な基本的注意

(下線 —— 医薬安指示による改訂)

改訂後	←	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 慢性肝炎における肝機能障害で小柴胡湯を投与中は、<u>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。</u></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	←	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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し、異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>(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。</p>

副作用

(下線 —— 自主改訂)

改訂後	←	改訂前																																																						
<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用発生頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症⁽²¹⁾</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、痒疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ビリルビン上昇</td> <td>GOT上昇、GPT上昇、AI-P上昇</td> <td>-GTP上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢</td> <td>悪心、腹痛</td> </tr> <tr> <td>泌尿器⁽²²⁾</td> <td>血尿、残尿感、膀胱炎</td> <td></td> <td>頻尿、排尿痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		副作用発生頻度			頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	過敏症 ⁽²¹⁾			発疹、痒疹、蕁麻疹	肝 臓	ビリルビン上昇	GOT上昇、GPT上昇、AI-P上昇	-GTP上昇	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 ⁽²²⁾	血尿、残尿感、膀胱炎		頻尿、排尿痛	←	<p>4. 副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記のような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用発生頻度</th> </tr> <tr> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td>低カリウム血症、浮腫</td> <td>CPK上昇</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、痒疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>ビリルビンの上昇</td> <td>GOT・GPTの上昇、AI-Pの上昇</td> <td>-GTPの上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>食欲不振、胃部不快感、嘔吐、下痢</td> <td>悪心、腹痛</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td>血尿、残尿感、膀胱炎</td> <td></td> <td>頻尿、排尿痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発熱、咳</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		副作用発生頻度			頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	代謝異常		低カリウム血症、浮腫	CPK上昇	皮膚			発疹、痒疹、蕁麻疹	肝 臓	ビリルビンの上昇	GOT・GPTの上昇、AI-Pの上昇	-GTPの上昇	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	血尿、残尿感、膀胱炎		頻尿、排尿痛	その他		発熱、咳	
		副作用発生頻度																																																						
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																					
過敏症 ⁽²¹⁾			発疹、痒疹、蕁麻疹																																																					
肝 臓	ビリルビン上昇	GOT上昇、GPT上昇、AI-P上昇	-GTP上昇																																																					
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 ⁽²²⁾	血尿、残尿感、膀胱炎		頻尿、排尿痛																																																					
	副作用発生頻度																																																							
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																					
代謝異常		低カリウム血症、浮腫	CPK上昇																																																					
皮膚			発疹、痒疹、蕁麻疹																																																					
肝 臓	ビリルビンの上昇	GOT・GPTの上昇、AI-Pの上昇	-GTPの上昇																																																					
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	血尿、残尿感、膀胱炎		頻尿、排尿痛																																																					
その他		発熱、咳																																																						

【改訂理由】

< 禁忌、慎重投与、重要な基本的注意 >

医薬安指示により、肝硬変、肝癌の患者への使用を「禁忌」とし、慢性肝炎における肝機能障害の患者に使用する場合の注意を「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」に記載いたしました。

< 副作用 >

自主改訂により、「その他の副作用」の記載を改めました。

【症例の概要】

間質性肺炎

<企業報告>

[症例 1]

患者		使用方法	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置
女・80代	肝硬変 (食道静脈瘤、外傷性脳出血)	7.5g 約1ヶ月	<p>約11年前に肝硬変(食道静脈瘤を合併)と診断され、通院加療中であった。2年前に約1ヶ月、肝機能上昇に小柴胡湯を投与。</p> <p>本年2月より肝機能異常に再度小柴胡湯の投与を始め、投与26日より咳、白色痰、全身倦怠感等を自覚し、2日後に来院。肺にラ音を聴取し、胸部X線で間質性肺炎像を認めたため、投与29日目に小柴胡湯を中止。ステロイドパルス療法施行し、入院となる。</p> <p>翌日、胸部X線はやや改善傾向を認めるも、体動時呼吸困難強く、酸素投与を開始。入院3日後、プレドニゾンの経口投与に変更し、感染症の併発を疑い抗生剤を変更。入院4日後呼吸困難が増強したため挿管、人工呼吸管理とする。血液ガスは一時改善するも、間質陰影とともに増悪。入院7日後、再度のステロイドパルス療法と抗生剤を変更し、酵素阻害剤投与。入院11日後、尿量及び血圧低下、血清カリウム値の上昇(4.7mEq/L)、酸素分圧の低下を認め、その後意識レベルが低下、死亡に至る。</p>
併用薬：酒石酸イフェンプロジル、テブレノン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、メキタジン、臭化水素酸デキストロメトルファン、グリチルリチン・アミノ酢酸・L-システイン配合剤			

検査項目	投与15ヶ月前	投与26日(発症時)	投与中止7日	投与中止12日	投与中止16日
RBC (x10 ⁴ /mm ³)	382	408	412	430	441
Hb (g/dL)	12.6	13.5	14.2	14.7	14.8
Ht (%)	36	38.7	39.6	41.3	43.3
PLT (x10 ⁴ /mm ³)	9.5	9.0	10.1	10.7	16.8
WBC (/mm ³)	3500	7700	14800	31000	31600
TP (g/dL)	7.2		5.5		
Alb (g/dL)	4.61		2.83		
T-Bil (mg/dL)	0.49	1.03	1.09	1.52	1.56
GOT (U/L)	78	79	52	56	50
GPT (U/L)	66	53	38	36	23
LDH (U/L)			496	435	451
-GTP (U/L)	46	38	32	82	59

[症例 2]

患者		使用方法	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置
女・80代	肝硬変 (なし)	7.5g 約2ヶ月	<p>肝硬変に小柴胡湯を投与し、発熱(38台)と頭痛を認め、約2ヶ月後に小柴胡湯を中止。投与中止4日後に息切れと動悸を認めるため、抗生剤、NSAIDs等を処方。投与中止5日後には解熱傾向を認めるも、呼吸困難と動悸を認めるため再受診。胸部X線にて右中下肺野に間質性陰影を認め、間質性肺炎の診断にて入院。酸素及びステロイド剤投与等に治療開始。入院翌日(投与中止6日後)呼吸困難は増強し、入院2日後にも胸部X線の陰影が右全肺野から左下肺野へ伸展。夕方には泡沫状血痰も認めたことから、肺水腫の合併も考え利尿剤を併用。入院3日後間質性肺炎による急性呼吸不全として転院。転院時、胸部X線、CTより急性間質性肺炎と診断し、ステロイドパルス療法を開始。転院翌日(入院4日後)呼吸状態が悪化したため、非侵襲的人工換気を開始するも、胸部X線の明らかな改善は認めず。入院5日後、ステロイドパルス療法を終了するも、明らかな改善傾向はなし。入院10日後、感染症としてカリニ肺炎も否定できないことから、ST合剤を投与。入院11日後、午前中より無尿となり、薬剤による急性腎不全が疑われたためST合剤を中止。入院12日後、無尿が続き血清カリウム値が上昇(K=6.0mEq/L)、入院13日後には急性腎不全による高カリウム血症(K=7.6mEq/L)にて心停止となる。</p>
併用薬：ウルソデスオキシコール酸、グリチルリチン・アミノ酢酸・L-システイン配合剤			

検査項目	投与7日前	投与中止4日	投与中止7日	投与中止10日	投与中止15日
RBC (x10 ⁴ /mm ³)	389	396	380	384	440
Hb (g/dL)	13.0	13.3	13.0	13.2	15.0
Ht (%)	38.9	40.2	39.0	39.8	47.1
PLT (x10 ⁴ /mm ³)	9.6	14.5	10.2	4.0	4.1
WBC (/mm ³)	4100	14400	12400	17000	29000
GOT (U/L)	83	55	50	47	39
GPT (U/L)	82	50	39	32	52
LDH (U/L)	345	867	905	1804	1371
Ch-E (U/L)	2094	1305			
-GTP (U/L)	29	26	39		34

【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 mm^3 以下の患者[肝硬変が疑われる。]

【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 mm^3 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小柴胡湯を投与中は、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 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) ザアジド系利尿剤 トクロメチアジド	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。

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%)88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など)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があらわれることがある。また、脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢痙攣・麻痺等の横紋筋融解症の症状があらわれることがあるので、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。

(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、痒疹、蕁麻疹
肝臓	ビリルビン上昇	GOT上昇、GPT上昇、 Al-P上昇	-GTP上昇
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ので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]

【お問い合わせ先】

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 〒102-8422
TEL. 03-3221-0001(代表)