

加味逍遙散

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

はじめに

加味逍遙散は、『和剤局方』婦人諸疾門に記載されている逍遙散に、牡丹皮と山梔子を加味したものとされ、疏肝作用をもつ柴胡、清熱作用をもつ山梔子、薄荷と、活血作用をもつ当歸、牡丹皮が配合されることから、月経困難症、とくに月経前症候群や更年期障害で見られるイライラや精神不安などの神経症状に対して多用されている処方である。日本産科婦人科学会が作成した『産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編』にも、月経困難症や更年期障害に対して使用が考慮されており、産婦人科領域で必須の漢方処方となっている。

加味逍遙散の方剤薬理シリーズ¹⁾は、1995年に発表されているため、本稿ではそれ以降に発表された基礎薬理試験を含む論文を紹介していく。なお、加味逍遙散には白朮または蒼朮それぞれを含む医療用エキス製剤が市販されており、また、中国における加味逍遙散では当歸と芍薬の基原植物が異なることから、それらを区別できるように記述した。

瘀血モデル

Iwaokaら²⁾は、卵白リゾチーム(HEL)によって発症させた血流低下に対する作用を検討している。マウスにHELをフロイント完全アジュバントと共に皮内投与した後、尾の血流をレーザー Doppler 血流計で測定した。生薬(白朮配合)を煎じて調製した加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約1.3倍量)を、HEL皮内投与当日、3、6、9日目に経口投与したところ、加味逍遙散投与群では9日目におけるマウスの血流低下が有意に改善していた。構成生薬それぞれのエキスを同じスケジュールでヒト常用量の約10~18倍で投与したところ、当歸、芍薬、牡丹皮の各エキスを投与したマウスで有意な血流低下の改善が認められた。活血(駆瘀血)作用があるとされる生薬に本モデルにおける改善作用が認められたことから、筆者らは本モデルが血瘀の病態モデルとして適用できる可能性を示唆している。

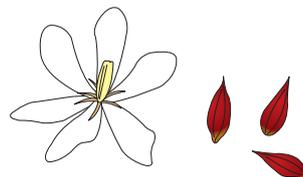
正常動物

Mizowakiら³⁾は、マウスの不安行動に対する改善作用を検

討している。マウスに医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)を単回経口投与し、1時間後に異なるケージで飼育していた2匹のマウスを1つの試験ケージに移して、接近行動、追尾行動、性器調査、臭い嗅ぎ行動を5分間観察する社会的相互交流試験を行った。その結果、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約2倍量)を経口投与したマウスで社会的相互交流時間が用量依存的に有意に増加し、抗不安作用が認められた。この作用は、GABA_A受容体遮断薬のピクロトキシン、Ro15-4513およびフルマゼニルの前投与で阻害されたことから、加味逍遙散の作用はGABA_A/ベンゾジアゼピン受容体の活性化を介することが推測された。また、この作用は抗アンドロゲン薬であるフィナステリドの前投与でも阻害されたことから、加味逍遙散は神経ステロイド生合成に影響を与えることで抗不安作用を示すことが推測され、更年期障害における不安に対する加味逍遙散の有用性のメカニズムを示唆する結果が得られた。

Toriizukaら^{4, 5)}は、同様の実験を生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合)で行った。その結果、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約1~2.5倍量)を単回経口投与したマウスで社会的相互交流時間は用量依存的に有意に増加し、抗不安作用が認められたが、約4倍量、6倍量投与したマウスではコントロール群との間で差はなく、用量依存性が認められなかった。オープンフィールドにマウスをおいた後の5分間の自発行動量を測定したところ、コントロール群と加味逍遙散エキス投与群との間で有意な差は認められなかった。加味逍遙散を構成する各生薬を、ヒト常用量の約2.5倍量単回経口投与したところ、薄荷と山梔子の各エキスを投与したマウスで有意な社会的相互交流時間の増加が認められた。

また、加味逍遙散を構成する生薬を1種類除いた一抜き処方を同用量単回経口投与したところ、山梔子、芍薬、甘草、茯苓をそれぞれ除いた一抜き処方では社会的相互交流時間の増加が有意に認められなくなった。山梔子エキス(ヒト常用量の約1倍、5倍量)を単回経口投与したマウスでは、社会的相互交流時間の有意な増加が認められず、約2.5倍量のみ有意な増加が認められ、非用量依存性が見られた。山梔子に含まれる活性成分を探索したところ、山梔子



エキスの酢酸エチル画分に活性が認められ、ゲンポシド20または40mg/kgと、その腸内細菌による代謝物であるゲンピピン5または10mg/kgの単回経口投与により、マウスの社会的相互交流時間の有意な増加が認められた。ゲンピピン20または40mg/kgの単回経口投与では作用が減弱して有意差が見られなくなり、非用量依存性が認められた。このことから、加味逍遙散の抗不安作用の発現には、山梔子が重要な役割を果たしており、その含有成分の中でゲンポシドが有効成分の1つであることが明らかになった。

また、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約5倍量)を単回経口投与したマウスを強制水泳試験で評価したところ、加味逍遙散投与群において有意な無動時間の減少と遊泳時間の増加が認められた。その後マウスから脳を摘出し、大脳皮質および海馬を分画精製し、放射能でラベルされたGABA_A受容体に結合するムッシモールと反応させたところ、加味逍遙散(ヒト常用量の約2.5~5倍量)投与群の海馬においてGABA_A受容体への結合量が有意に増加していた。このことから、加味逍遙散の抗不安、抗うつ作用は、GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体の活性化を介することが追試できた。

不安、うつ病態モデル

Wangら⁶⁾は、ストレス負荷ラットを用いた抗不安作用を検討している。ラットに2時間の拘束、20分間の強制水泳、15分間の休憩、1mAで4秒間の足への電気刺激のストレスを続けて負荷したラットに、加味逍遙散(白朮配合、中国における柴胡、当帰、薄荷を使用)の生薬末を飲水に直接懸濁したものを、ヒト常用量の約15~30分の1量、14日間連続投与し、その後、高架式十字迷路による5分間の不安行動を観察したところ、ストレス負荷により低下したオープンアームでの滞在時間が加味逍遙散の投与により有意に回復し、抗不安行動が見られた。翌日から5日間、モリス水迷路試験により空間記憶能力を評価したところ、ストレス負荷により低下した記憶能力が加味逍遙散投与群において有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散にはストレス負荷による不安と記憶能力の低下に対する緩和作用があることが示され、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を改善する可能性が示唆された。

杉山ら⁷⁾は、ストレスによる痛覚過敏モデルに対する作用を検討している。マウスに午後4時から翌朝9時までは4℃、午前9時から午後4時までは24℃と4℃を1時間ごとに变化させる反復低温ストレスを8日間負荷したところ、圧刺激を尾に与えたときの痛覚閾値はストレス負荷群で有意に低下し痛覚過敏が見られた。これに対して、生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合、ヒト常用量の約10倍量)を単回経口投与したところ、投与後3、6、12時間後の痛覚閾値の有意な

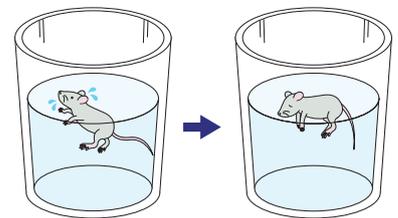
緩和が認められた。ストレスを負荷していないマウスでは、加味逍遙散は痛覚閾値には影響を及ぼさなかった。ノイロトロピンを経口投与した時も同様の痛覚閾値緩和作用が見られたが、アミノピリンを経口投与したときはストレス負荷の有無にかかわらず痛覚閾値を緩和させた。

このことから、加味逍遙散は単なる鎮痛作用ではなく、セロトニン作動性神経系の機能低下改善作用により疼痛緩和作用

を示すノイロトロピンと類似した機序により、痛覚閾値緩和作用を示す可能性が示唆された。

Parkら⁸⁾は、ラットでの強制水泳試験による抗うつ作用を評価している。ラットに生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回7日間連続経口投与し、ラットを水の中に入れて無動時間を測定したところ、加味逍遙散投与群で有意な減少が認められ、抗うつ作用が認められた。1日6時間の拘束ストレスを3週間負荷したラットでは、病理組織学的な評価により海馬歯状回での神経新生の減少が見られたが、同用量の加味逍遙散をストレス負荷した3週間の間、連続経口投与したラットでは、それが正常ラットと同等になるまで有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散には抗うつ作用があり、そのメカニズムとしてストレスによる海馬の機能低下の保護が関係することが示唆された。

強制水泳試験



無動時間：
逃避行動を諦めた状態

更年期障害モデル

飯塚ら⁹⁾は、ストレスを負荷した卵巣摘出マウスに対する抗不安作用を評価している。マウスの両側卵巣を摘出し、1週間後から足に対する電気刺激(0.3mA、15分)を1日1回、7日間負荷し、最終ストレス負荷の24時間後にペントバルビタールを腹腔内投与して睡眠持続時間を測定したところ、ストレス負荷群において有意な睡眠時間の短縮が認められた。卵巣摘出を行っていない偽手術群と卵巣摘出群の間、および偽手術群にストレス負荷した群の間では、差は認められなかった。卵巣摘出とストレス負荷による睡眠時間の短縮は、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)を電気刺激負荷1時間前および最終ストレス負荷24時間後に1日1回8日間強制経口投与(ヒト常用量の約1、4、13倍量)した群において、有意に回復していた。しかし、卵巣摘出によって減少した子宮重量には影響が認められなかった。陽性コントロールとして使用したエストラジオールの皮下投与によっても有意な回復が認めら

れ、子宮重量の減少も有意に回復していた。このことから、加味逍遙散は更年期における精神神経障害をエストラジオールとは異なるメカニズムで改善する効果を有することが示唆された。

郭ら¹⁰⁾は卵巣摘出ラットでの更年期障害モデルを用いて、抗ストレス作用を評価している。ラットの両側の卵巣を摘出し、0.6mA、10秒間の電気刺激を、15秒間隔で与えられる領域とプラスチックで絶縁された領域が格子状に交互に並んでいる電気刺激装置内に1時間置くことで、心理的ストレスを1日1回4日間、負荷した。医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)は、ヒト常用量の約3、6、13倍量を、ストレス負荷の30分前に強制経口投与した。その後、熱刺激と圧刺激をラットの尾に与え、疼痛閾値を測定した。卵巣摘出により熱刺激、圧刺激の痛覚閾値はそれぞれ有意に増加し、痛覚が鈍麻となるが、それらはストレス負荷により有意に減少したことから、更年期に見られる疼痛に対する過敏症状をラットで再現できた。ストレスによる熱刺激、圧刺激における痛覚閾値の低下は、それぞれ加味逍遙散投与群(ヒト常用量約13倍量)において有意に回復していた。その後、脳を摘出し、各脳あたりのセロトニンとその代謝物である5-ヒドロキシインドール-3-酢酸の量を測定し、その比によりセロトニン代謝回転を評価したところ、ストレス負荷ラットにおいて見られた海馬、扁桃体におけるセロトニン代謝回転の増加は、加味逍遙散投与群(ヒト常用量の約3、6、13倍量)においてそれぞれ有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散は更年期に心理的ストレスが惹起する痛覚過敏症状を、セロトニン代謝回転の増加を抑制することにより改善することが示唆された。

寺脇ら¹¹⁾は、卵巣摘出ラットでのストレスホルモンの応答性に対する作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出して3週間飼育したものに対して、コルチコトロピン放出因子(CRF)を脳室内投与し、その30分後の自発運動量を120分間測定したところ、卵巣摘出群において有意な自発運動の亢進が認められた。このモデルに対して、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)をヒト常用量の約13倍量で卵巣摘出の2週間後から1週間連続経口投与したところ、加味逍遙散投与群において自発運動量の亢進に対する用量依存的に有意な抑制が認められた。血中エストラジオールの濃度は、CRFや加味逍遙散の投与で影響は見られなかった。このことから、加味逍遙散はエストロゲンの低下によるストレスホルモンの反応性の亢進を緩和させることが示された。

左雨ら¹²⁾は、卵巣摘出ラットにおける血中エストロゲン濃度に対する作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出後、26週間飼育したものに対して、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)をヒト常用量の約6倍量で1日1回8週間連続して経口投与した。その後、心臓から採血し、血中エストラジオール濃度を測定したところ、卵巣摘出ラットと比較して僅かでは

あるが有意な増加が認められた。脛骨をX線撮影することによって評価した骨密度には、加味逍遙散投与により変化は認められなかった。このことから、加味逍遙散は更年期に見られるエストロゲン濃度の低下を改善する作用があることが示唆された。

島村ら¹³⁾は、卵巣摘出ラットで見られるホットフラッシュに対する作用を検討している。ラットの両側卵巣を摘出して7日後のものを利用した。卵巣摘出ラットでは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストを脳室内投与した直後に、尾皮膚温の一過性の上昇と、直腸温の低下が認められた。それらは医療用加味逍遙散エキス原末(白朮配合、ヒト常用量の約25倍量)を卵巣摘出後7日間連続経口投与した群において、有意に改善していた。

野口ら^{14、15)}、譲原ら¹⁶⁾は、卵巣摘出して3週間後のラットおよびゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アナログであるリュープロレリン酢酸塩を2週間連続皮下投与したラットで見られるホットフラッシュに対する作用を検討している。卵巣摘出ラットにLH-RHを脳室内投与した直後に見られる、尾皮膚温の一過性の上昇は、卵巣摘出群において有意に増加し、それは医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合、ヒト常用量の約25倍量)を卵巣摘出2週間後から3週間後まで投与した群において有意に回復していた。しかし、卵巣摘出ラットおよびGnRHアナログを投与したラットに、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の尾静脈内投与した直後の皮膚温上昇は、ホットフラッシュ群において有意に増加していたものの、それは加味逍遙散(ヒト常用量の約13倍量)の連続前投与(卵巣摘出ラットでは1週間、GnRHアナログ投与ラットでは2週間)では変化は認められなかった。卵巣摘出により減少していた子宮重量や血中エストラジオール濃度に対しては、加味逍遙散投与により影響は見られなかった。以上のことから、加味逍遙散は中枢性のLH-RHを介したホットフラッシュに対する抑制作用を示す可能性が示唆された。

薬物相互作用

Makinoら¹⁷⁾は、加味逍遙散と抗不安薬であるエチゾラム間の薬物相互作用についてラットを用いて検討している。ラットにエチゾラムを経口投与し、その後3時間後までの血中濃度推移を測定した。エチゾラム経口投与の37、25、13、1時間前に医療用加味逍遙散エキス原末(白朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を経口投与した群とコントロール群との間で、エチゾラムの血中濃度には差が認められなかった。このことから、加味逍遙散とエチゾラム間では薬物動態学的な薬物相互作用は生じないことが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)	
モテ血 ヘル感作	Iwaokaら ²⁾	ddy系マウス(♂) (5週齢, n = 5)	加味逍遙散エキス(白朮)、生薬エキス 200mg/kg/日 0, 3, 6, 9日目に経口投与	加味逍遙散および当帰、芍薬、牡丹皮の生薬エキス 投与により血流低下が改善	
	Mizowakiら ³⁾	ddy系マウス(♂) (6~7週齢, n = 7~10)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 50mg/kg 単回経口投与	加味逍遙散の抗不安作用はGABA _A /BZP受容体の 遮断薬や逆作用薬、抗アンドロゲン薬の前投与により 阻害	
正常動物	Toriizukaら ⁴⁾	ddy系マウス(♂) (n = 2)	ゲンボシド 20mg/kg ゲンピン 5mg/kg 単回経口投与	ゲンボシドやその代謝物ゲンピンの投与により社会的 相互交流時間が有意に増加	
	鳥居塚ら ⁵⁾	ddy系マウス(♂) (6~7週齢, n = 5)	加味逍遙散エキス(白朮)、生薬エキス 100mg/kg、200mg/kg 単回経口投与	加味逍遙散や山梔子は非用量依存的に社会的相互交 流時間を延長 加味逍遙散は海馬のGABA _A 受容体を有意に活性化	
	Wangら ⁶⁾	SD系ラット(♂) (8週齢, n = 6~8)	加味逍遙散生薬末(白朮) 10mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	ストレス負荷による不安行動と空間記憶能力の低下 を有意に回復	
ストレス負荷による 不安、うつ病態モデル	杉山ら ⁷⁾	ddy系マウス(♂) (4週齢 20g, n = 8)	加味逍遙散エキス(白朮) 1040mg/kg 単回経口投与	反復低温ストレス負荷による痛覚閾値の低下を有意 に緩和→セロトニン作動性神経系の機能低下改善と 類似した疼痛緩和作用の可能性	
	Parkら ⁸⁾	SD系ラット(♂) (200~250g, n = 6~8)	加味逍遙散エキス(白朮) 1340mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	ストレス下における強制水泳試験での無動時間を有意 に短縮、海馬歯状回の神経新生減少を有意に回復	
	飯塚ら ⁹⁾	ICR系マウス(♀) (9週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 100mg/kg/日 連続経口投与(8日間)	電気刺激ストレス負荷による睡眠時間の短縮を有意 に改善、子宮重量には影響なし→エストロジオール とは異なるメカニズムで改善	
更年期障害モデル	卵巣摘出	郭ら ¹⁰⁾	SD系ラット(♀) (8週齢, n = 7~11)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 250, 500, 1000mg/kg/日 連続経口投与(4日間)	心理的ストレス負荷による痛覚閾値の低下 心理的ストレスが誘発する海馬、扁桃体のセロトニン 代謝回転の増加(活性亢進)を抑制
		寺脇ら ¹¹⁾	SD系ラット(♀) (9週齢, n = 8~10)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 1000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	CRF投与による自発運動量の増加を用量依存的に 抑制、エストロジオール濃度には影響なし →エストロゲン量の回復とは異なる作用でCRF反 応性の亢進を抑制
		左雨ら ¹²⁾	SD系ラット(♀) (9週齢, n = 8)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 500mg/kg/日 連続経口投与(8週間)	卵巣摘出により減少した血中エストロジオール濃度 を有意に改善
		島村ら ¹³⁾	SD系ラット(♀) (7~8週齢, n = 9~10)	医療用加味逍遙散エキス(白朮) 2000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	LH-RH agonist投与後の一過性の尾皮膚温の上昇 と直腸温の低下を有意に改善
		野口ら ¹⁴⁾	SD系ラット(♀) (10週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 2000, 1000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし
	GnRH アナログ処置	野口ら ¹⁵⁾	SD系ラット(♀) (8週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 1000mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし
	卵巣摘出	譲原ら ¹⁶⁾	SD系ラット(♀) (8週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 2000mg/kg/日 経口投与(投与期間の記載なし)	LH-RH誘発皮膚温上昇を有意に抑制 CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし 子宮重量や血中エストロジオールの低下に対する作 用なし
薬物相互作用	Makinoら ¹⁷⁾	SD系ラット(♀) (8週齢, n = 8)	医療用加味逍遙散エキス(白朮) 1000mg/kg 実験の37, 25, 13, 1時間前に経口投与	加味逍遙散はエチゾラムの血中濃度に影響しない (薬物相互作用は生じない)	

【参考文献】

- 鳥居塚和生. 方劑薬理シリーズ 加味逍遙散. 漢方医学1995; 19: 160-165.
- Iwaoka E, Oku H, Ishiguro K. Development of an in vivo assay method for evaluation of "oketsu" using hen-egg white lysozyme(HEL)-induced blood flow decrease. J Traditional Med 2009; 26: 97-103.
- Mizowaki M, Toriizuka K, Hanawa T. Anxiolytic effect of Kami-Shoyo-San (TJ-24) in mice: possible mediation of neurosteroid synthesis. Life Sci 2001; 69: 2167-2177.
- Toriizuka K, Kamiki H, Ohmura NY, Fujii M, Hori Y, Fukumura M, Hirai Y, Isoda S, Nemoto Y, Ida Y. Anxiolytic effect of Gardeniae Fructus-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese traditional Kampo medicine. Life Sci 2005; 77: 3010-3020.
- 鳥居塚和生. 神経ステロイドを指標とした漢方薬・生薬の薬効評価と生体活性物質の探索. 上原記念生命科学財団研究報告集 2009; 23: 1-8.
- Wang HN, Peng Y, Tan QR, Wang HH, Chen YC, Zhang RG, Wang ZZ, Guo L, Liu Y, Zhang ZJ. Free and Easy Wanderer Plus (FEWP), a polyherbal preparation, ameliorates PTSD-like behavior and cognitive impairments in stressed rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33: 1458-1463.
- 杉山清, 村越弘章. 慢性疼痛モデルにおける漢方薬の評価. 漢方と最新治療 1997; 6: 173-179.
- Park SW, Kim YK, Lee JG, Kim SH, Kim JM, Yoon JS, Park YK, Lee YK, Kim YH. Antidepressant-like effects of the traditional Chinese medicine kami-shoyo-san in rats. Psychiatry Clin Neurosci 2007; 61: 401-406.
- 飯塚進, 石毛敦, 小松靖弘, 佐々木博. 卵巣摘出モデルにおけるストレス負荷の影響および加味逍遙散の作用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 1999; 16: 37-40.
- 郭珍, 稲津正人, 山田悦郎, 武田弘志, 松宮輝彦. 更年期モデルにおけるストレス反応の特徴と加味逍遙散の薬理効果. 東京医科大学雑誌 1998; 56: 143-151.
- 寺脇潔, 譲原光利, 加瀬義夫, 竹田秀一, 油田正樹. 卵巣摘出動物におけるCRF誘発自発運動亢進に対する漢方方剤の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2004; 21: 119-123.
- 左雨秀治, 坂本忍, 三田村匡, 篠田壽. 卵巣摘除ラットの血中ホルモン動態及び骨密度に与える漢方製剤の影響. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2001; 18: 149-151.
- 島村美智枝, 西沢幸二, 山下明, 小坂昇. ラットhot flushモデルに対する加味帰脾湯, 加味逍遙散および桂枝茯苓丸の効果. 和漢医薬学雑誌 1997; 14: 219-226.
- 野口将道, 藏内浩二, 石毛敦, 佐々木博, 陳瑞東. CGRP誘発hot flushモデルを用いた産婦人科領域で用いられる漢方処方の比較. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2000; 17: 114-117.
- 野口将道, 譲原光利, 藏内浩二, 加瀬義夫, 石毛敦, 佐々木博. GnRHアナログ処置ラットのCGRP誘発皮膚温上昇に対する漢方薬の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2002; 19: 155-158.
- 譲原光利, 野口将道, 加瀬義夫, 石毛敦. ホットフラッシュ発現機構と漢方薬の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2003; 20: 74-78.
- Makino T, Inagaki T, Komatsu K, Kano Y. Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional Kampo medicine and modern medicine (IV). Effect of Kamishoyosan and Tokisyakuyakusan on the pharmacokinetics of etizolam in rats. Biol Pharm Bull 2005; 28: 280-284.