

トコン流エキス「廣貫堂」

トコンシロップ「ツムラ」に関する資料

株式会社 ツムラ

株式会社 廣貫堂

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社ツムラ及び株式会社廣貫堂にあります。また、本資料を本薬剤の適正使用に利用する以外の営利目的に使用することはできません。

# 目 次

	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	7
2. 特徴及び有用性	11
(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
3. 特許状況	11
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	13
6. 同種同効薬一覧表	14
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	21
ハ. 安定性	21
二. 毒性	
総括	67
1. 単回投与毒性	70
(1) ラット 単回投与毒性試験	70
(2) 幼若ラット 単回投与毒性試験	73
(3) イヌ 単回投与毒性試験	75
(4) 幼若イヌ 単回投与毒性試験	77
2. 反復投与毒性	79
(1) ラット 4週間反復投与毒性試験	79
(2) 幼若ラット 4週間反復投与毒性試験	82
(3) イヌ 4週間反復投与毒性試験	83
(4) 幼若イヌ 4週間反復投与毒性試験	85
3. 遺伝毒性	87
(1) 復帰突然変異試験	87
(2) 染色体異常試験	89
(3) マウスにおける小核試験	92

ホ. 薬理作用	
1. 効力を裏付ける薬理試験	93
総括	93
(1) トコンシロップと USP トコンシロップの催吐作用の比較	94
(2) 嘔吐発現機序の検討	96
2. 一般薬理試験	100
総括	100
(1) トコン流エキス的一般薬理作用	100
ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄	
総括	105
1. 被験物質及びその定量法	111
(1) 標識体	111
(2) 非標識体	112
2. 動物における成績	113
(1) 吸収	113
(2) 分布	125
(3) 代謝	138
(4) 排泄	144
3. ヒトにおける成績	148
(1) 健常人での薬物動態	148
ト. 臨床試験の成績に関する資料	
総括	153
1. 臨床試験成績	155
(1) 第Ⅰ相試験	155
(2) 第Ⅱ相試験	163
(3) 第Ⅲ相試験	181
2. 臨床試験成績のまとめ	187
(1) 有効性のまとめ	187
(2) 安全性のまとめ	187
3. 国内及び海外における臨床試験成績の要約	192
◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠	
1. 効能・効果及びその設定根拠	199
2. 用法・用量及びその設定根拠	201
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	204
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	211

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	7
2. 特徴及び有用性	11
(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	11
3. 特許状況	11
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	13
6. 同種同効薬一覧表	14

## イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

### 1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

#### (1) 起原又は発見の経緯

##### 1) 起原

本剤は、生薬トコンの抽出液（流エキス）のシロップ製剤で、催吐作用を主薬効とする薬剤である。

1916年 Pellini の総説<sup>1</sup>では、トコンの主アルカロイドであるエメチンとセファエリンは、催吐作用や去痰作用などの薬理作用も類似しているが、主な相違は、セファエリンが局所刺激性、腎毒性が強い傾向にあり、エメチンは心毒性が強いとされている。さらに、1977年 Manno らの総説<sup>2</sup>では、エメチン、セファエリンとも催吐作用を有しており、セファエリンはエメチンの2倍強力であるとしている。

これらのアルカロイドを含有するトコンは催吐剤として米国、英国等において長年にわたり使用されている。

##### 2) 本邦における薬・毒物等を誤飲したときの治療の現状

小児の薬・毒物等の誤飲は、小児科では日常的に遭遇する救急医療の対象の一つである。わが国の誤飲事故の発生頻度は諸外国に比べて高く、特に5歳以下で多く、1歳未満が30.7%、1～5歳が53.1%と、5歳以下で全体の80%以上を占めている<sup>3</sup>。

小児の場合、タバコの誤飲が最も多く（46.2%）、次に多いのが医薬品・医薬部外品の誤飲であり（12.9%）、ついで玩具（6.2%）、金属製品（4.8%）、電池（3.9%）、化粧品（3.6%）、プラスチック製品（3.0%）の順に多いという報告がある<sup>4</sup>。しかしながら、重症度でみた場合、意識が混濁していたり、生命にかかわるような重度の症例は少ないと言われている。

一方、成人の場合には、家庭用品（洗剤、乾燥剤、化粧品など）が57.8%と最も多く、ついで医薬品が15.4%、工業用品（炭化水素類、化学薬品など）が10.5%、自然毒8.5%、農業用品6.6%であり<sup>5</sup>、重症度は、意識が混濁した状態で搬送されてくるような重度の症例が小児より多いと言われている。

このような患者に対する治療は、胃洗浄、催吐、活性炭、下剤、輸液、解毒薬投与などが考えられるが、誤飲後の初期治療（誤飲から比較的短時間）としては、薬・毒物をまず消化管から除去することが選択され、それには胃洗浄等が実施されている。成人及び小児の誤飲患者に対する来院後の初期治療に関する大垣市民病院の報告では、435件（10年間）のうち206件に胃洗浄が実施されている（表1.）<sup>6</sup>。

表1. 大垣市民病院における誤飲患者来院後の初期治療

来院後に処置が行われた件数 435 (73.1%)

処置方法	医薬品	農薬	家庭用品	工業用品	その他	合計*
胃洗浄	62	58	82	4	-	206
活性炭	17	42	6	-	1	66
下剤	33	56	78	5	-	172
輸液	103	90	53	19	9	274
解毒剤	3	43	1	-	-	46
血液浄化法	2	17	-	1	-	20
その他	19	36	18	17	6	96
何らかの処置をしたもの	127	111	154	29	14	435
処置率 (%)	70.6	87.4	65.8	85.3	70.0	73.1

\*：重複して数種の処置を施しているため、合計は435を超える

また藤本小児病院へ問い合わせのあった2,756件(7年間)のうち、治療・検査を行った件数は737件であり、胃洗浄は463件(62.8%)を占めていた。活性炭を用いたのは1件(0.1%)のみであった(表2.)。このように本邦においては、当該目的では胃洗浄が第一選択であり、成人のみならず、小児にも胃洗浄が行われている。また胃洗浄では除去しきれない薬・毒物の体内吸収を阻害するために、活性炭投与や緩下剤との混合投与法も用いられている。なお、本邦における救急マニュアル等においては、薬・毒物にもよるが、胃洗浄を行わずして、最初から活性炭投与を推奨するものはわずかであった(表3.、表4.)。治療行為のひとつとして、選択されるべき催吐については、本邦には適当な催吐剤がないことから、手指による催吐も薦められてはいるが、その成功率は30%程度との報告がある<sup>7)</sup>。このような状況から、本邦においても投与後早期に確実な嘔吐が発現し、かつ安全に使用できる催吐剤の開発が望まれている<sup>3)</sup>。

表2. 藤本小児病院における異物誤飲に対する救急処置(平成3~9年)

処置内容	例数(比率)	備考
問い合わせのあった全症例	2756	
電話のみで、受診せず	1557	遠方にて他院紹介23を含む
全受診例数	1199	
経過観察のみ	462	
処置・検査を行った例数	737(100)	
胃洗浄	463(62.8)	検査のみが85%
X線検査・追加処置	183(24.8)	
輸液のみ	44(6.0)	
活性炭	1(0.1)	
その他	46(6.2)	

表3. 本邦における中毒疾患に対する初期治療の指針(今日の治療指針;医学書院より引用)

誤飲物質	活性炭	胃洗浄	催吐	備考
アセトアミノフェン	-	○	-	胃洗浄の後、活性炭投与、胃洗浄は早い程良いが薬物が胃内に停滞しているなら数時間後でも可
腐食性薬物	×	○	×	胃洗浄は注意して実施(アルカリ剤((洗剤など))、酸剤)
エタノール	-	-	-	
有機溶剤	○	○	×	胃洗浄は致死量に近い場合に実施(シンナー、ヘキサン、アセトンなど)
有機リン剤	-	○	-	(パラチオン、マラチオンなど)
フェノチアジン	-	○	-	胃洗浄の後、活性炭投与(クロルプロマジンなど)
バルビツレート	-	○	-	胃洗浄の後、活性炭投与
ベンゾジアゼピン	-	○	-	胃洗浄の後、活性炭投与
アンフェタミン	-	-	-	
三、四環系抗うつ薬	○	○	○	催吐、胃洗浄は早期なら可(アミトリプチリン、マプロチリンなど)
防虫剤	-	○	×	(樟脳、ナフタリンなど)
毒キノコ	-	-	-	
フグ毒	-	○	○	
トリカブト	○	○	○	
タバコ	-	○	-	胃洗浄は重症例のみに実施すること、特に小児には推奨しない。胃洗浄の後、活性炭投与

○: 推奨 - : 記載なし ×: 禁忌

表 4. 小児の中毒に対する初期治療（外来小児科学-その基礎と診療の手引き；東京医学社より引用）

誤飲物質	活性炭	胃洗浄	催吐	備考
タバコ	-	○	○	
テオフィリン	-	○	○	
スルピリン	-	○	○	
抗ヒスタミン剤	○	○	○	
アトロピン	-	○	○	
バルビツレート	-	○	-	
ジギタリス	-	○	○	
防虫剤	-	○	-	
洗浄剤	-	-	×	
アルコール	-	○	-	
石油類	-	○	-	
クレゾール	-	○	○	ミルク、卵白を飲ませて催吐
水銀	-	○	○	ミルク、卵白を飲ませて催吐
有機リン剤	○	○	-	
クマリン剤	-	○	-	(殺鼠剤など)

○：推奨 -：記載なし ×：禁忌

### 3) 海外における誤飲治療の現状との比較

米国の成人における誤飲では、医薬品 28.3%、洗剤、化粧品など 12.3%、服毒 6.8%であり、小児では医薬品 30.9%、化粧品、洗剤、殺虫剤など 27.2%とタバコ誤飲がほとんどないことは、本邦とは大きく状況が異なっている<sup>8</sup>。厚生省研究班報告<sup>3</sup>では、日本における量を主体とした生活様式と欧米の生活様式の違いが大きく影響していると考察する。

また米国では、薬・毒物誤飲時の吸収阻害処置は、中毒センター集計の 1,209,204 件のうち、輸液 (1,019,313 件)、活性炭単回投与 (142,805 件)、下剤 (104,447 件)、胃洗浄 (65,554 件)、本剤 (39,376 件) の順に多く用いられている<sup>8</sup>。

### 4) 本邦における本剤の有用性

米国では、本剤は多くが小児の薬・毒物誤飲時に自宅において、中毒センターと連絡を取りながら使用されている。米国では自宅と病院との距離が日本に比べて離れている地域が多いことも本剤が普及した原因のひとつと考えられる。米国で本剤は、主に 6 歳以下の小児に使用されている (82.8%) との報告があり<sup>8</sup>、本邦では誤飲患者の 83.8%が 5 歳以下であること、また特に胃洗浄や活性炭の投与しにくい 1 歳未満が誤飲患者の 30.7%を占めることなどから<sup>3</sup>、催吐は益々重要な処置法と思われる (米国における、誤飲患者の年齢分布は、1 歳未満が 6.4%、1～5 歳が 46.4%、6～12 歳が 6.8%、13～19 歳が 7.4%、20 歳未満合計で 67.1%<sup>8</sup>)。薬・毒物摂取後から処置までの時間については、複数の報告があり、薬物吸収阻害効果を指標に判断した場合、5～30 分以内でないと効果がないとするもの<sup>9</sup>、60 分以内に使用すること<sup>10</sup>、または嘔吐まで 90 分以内であれば有用とするもの<sup>11</sup>など異なったいくつかの報告が見受けられる。しかし、これらの報告の多くは、健常成人対象の臨床薬理的試験であり、空腹時にアセトアミノフェンなどを投与して本剤使用後の時間ごとの血中濃度を比較したものである。前川らは、胃内容物の排泄速度は食事の影響を受ける事を報告しており<sup>12</sup>、健常成人に絶食下で、硫酸バリウム顆粒及び錠剤を投与した場合、1 時間以内に全顆粒が腸に移行し、軽食 (米 120g、お茶 200ml) の後 10～20 分にバリウム顆粒を投与した場合、投与後 3～6 時間、普通食 (米 500g、オムレツ 100g、魚 80g、お茶 200ml) の後では 6～10 時間を要して全顆粒が胃を通過したとしている。このように、食事の質・量によっても、誤飲物質の胃内通過速度は大きく変動することが予測され、誤飲から本剤使用までの時間を一律に規定する事は困難であると考えられる。また、胃内容物を除去することが重要であるとの見地にたてば、アスピリンのように胃内排出が遅いと言われている薬剤もあり、場合によっては 90 分以上の時間を経過していても有効な場合がある

と考える。

日本国内においては、誤飲現場（自宅）と病院が近い場合、短時間に患者が来院できれば、病院内で本剤を使用することで、その有用性はあると考えられる。また海外では、活性炭が第一選択との報告も見受けられるが<sup>10,13-16</sup>、日本国内では、その投与の困難さから、活性炭は小児にほとんど使用されないこと、胃洗浄は小児には特に危険が伴うことなどから、本剤は小児の薬・毒物誤飲の治療（多くの場合、誤飲から60～90分以内）に有用であると考え<sup>3</sup>。

一方、成人においては、小児に比較し胃洗浄が容易であること、活性炭も投与しやすいこと、誤飲から来院までの時間が比較的長いことなどから、本剤の適応については、小児より限定されると考えられる。

#### 5) 本剤、胃洗浄及び活性炭のメリット、デメリットの比較

本剤と胃洗浄及び活性炭との比較を行った報告をまとめると、Youngらは、19人の健常成人でラベル体投与後の回収率比較を実施し、本剤が胃洗浄より有意に回収率が高かったとしている(54.1:30.3%)<sup>17</sup>。Mc Namaraらは、健常成人にアセトアミノフェンを投与してAUCを比較したところ、無処置(119.41)に比し、本剤(94.32)と活性炭(88.92)は有意に吸収を抑制し、本剤と活性炭との間には有意差がなかったとしている<sup>18</sup>。またSaettaらは、アセトアミノフェン誤飲患者30人に内視鏡検査を実施したところ、本剤投与13例中5例に嘔吐後も胃内に錠剤が認められ、胃洗浄では17例中15例に認められたとしている<sup>19</sup>。Bondらは、アセトアミノフェン誤飲小児患者455例について分析し、誤飲から1.5時間以内に嘔吐させた場合には、無処置群に比較し、誤飲4時間後のアセトアミノフェン血中濃度が1/2になったとし、誤飲から早期に用いれば、本剤はベストな薬剤であるとしている<sup>11</sup>。さらにBondらは、全米7箇所の中毒センターから収集した55,436例の小児誤飲患者について、本剤使用を推奨した割合と病院紹介率などについて、重回帰分析を用いて解析している。その結果、本剤使用推奨率が高いセンター程、病院紹介率は低くなっていた。またその関係は経験年数が高いセンターにも適合していた。この調査で致死例は認められなかった。結論として、本剤使用推奨率が高いセンターは、小児中毒処置がより効果的に行われ、しかも安全性を低下させることがなかったため、医療経費節減に寄与すると推定されたとしている<sup>20</sup>。

しかし、Tandbergらは、健常成人にビタミンB12を投与し、回収率を比較したところ、本剤(28%)より胃洗浄(45%)の方が回収率が高かったとしている<sup>21</sup>。さらに、Curtisらは、健常人にアスピリンを投与して、尿中からの回収率を指標に吸収阻害効果を評価し、無処置群(96.3%)に比較し、本剤投与群(70.3%)または活性炭投与群(56.4%)は、有意に吸収を阻害したが、活性炭が最も優れているとしている<sup>22</sup>。Tenenbeinらは、健常成人にアンピシリンを投与して、AUCを比較したところ、無処置群(50.2)、胃洗浄(34.2)、本剤(30.9)、活性炭(21.8)であり、無処置群に比較し、本剤と活性炭が有意に吸収を抑制したが、病院における初期治療としては活性炭のほうが優れているだろうと考察している。またこの種の薬物の大量誤飲に対する胃洗浄の効果を疑問視している<sup>23</sup>。

その他の総説においては、Vale<sup>15</sup>、Pronk<sup>16</sup>らは、文献調査の結果、活性炭単独投与を推奨している。

このような多数の報告を総括して、1997年にAmerican Academy of Clinical ToxicologyとEuropean Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologistsが、本剤に関するPosition StatementをClinical toxicologyに掲載している。その中で、「本剤は中毒患者の治療において、日常的に使用すべきではなく、ある一定の条件下で使用すべきである(誤飲から60分以内に、誤飲現場で使用)」としている<sup>10</sup>。Bateman<sup>13</sup>、Benjamin<sup>24</sup>、Manoguerra<sup>25</sup>らも同様の内容を総説として報告している。さらに、1999年にMarchbanksらのトコンシロップ使用におけるトレンド(中毒センタースタッフへの調査)といった報告が見受けられる<sup>26</sup>。この調査結果では、「自宅で、小児に致死量の薬物誤飲があって、ごく初期に発見した場合、本剤使用を推奨するか」という問いに対して、全米各地の中毒センタースタッフの意見を聞いている。その結果、使用に賛成したのは、Certified Specialists of Poison Information(CSPI)所属のスタッフが34.5%、American Board of Applied Toxicology(ABAT)が50%、American Board of Medical Toxicology/American College of Medical Toxicology(ABMT/ACMT)が81.8%と



意見の相違が認められた。著者は、CSPI は、ABMT/ACMT 作成のプロトコールに基づいて、中毒治療・処置方法を患者保護者や医師に助言しているにもかかわらず、他のセンターに比較し、CSPI の数値は低すぎることから、CSPI スタッフに本剤使用に関する教育が不足している可能性を指摘している。山下らは、平成 8 年度厚生科学研究班報告<sup>1</sup>において、「トコンシロップの適正使用条件に関する文献学的研究」を行っており、結論として、「本剤による催吐は、適用方法の簡便さや胃内容物排出率、その他の安全性等の諸条件を満たす排出方法であって、摂取現場での初期救急に最も有用性が高い排出手段であることが確認された」としている。

以上の報告を総括すれば、活性炭投与が誤飲物質の吸収阻害効果では最も優れているとする報告が多く、ついで本剤または胃洗浄の順であると考えられるが、それぞれに特徴があり、また誤飲の初期に胃内容物を除去することが有益であるとする意見は多く、本剤は薬・毒物誤飲時の治療方法の一つとして有用である<sup>3, 11, 20, 26</sup>と考える。

以下に胃洗浄、活性炭及び本剤のメリット、デメリットについて整理する。

### ① 胃洗浄

#### メリット

- ・胃内の薬・毒物を一定の大きさ以下のものは除去できる。
- ・意識のない患者にも処置できる。

#### デメリット

- ・器具を用いるため他の方法に比較し、煩雑な面がある。
- ・消化管穿孔、誤嚥などの有害事象を引き起こす可能性がある。
- ・小児には上記危険性がさらに高まる。
- ・食事後の処置の場合、すぐにチューブが詰まってしまい、使用できない。
- ・一定以上の大きさの固形物は回収できない。

### ② 活性炭

#### メリット

- ・胃洗浄等で除去しきれない薬・毒物の体内吸収を妨げることができる（薬・毒物吸収阻害効果は最も優れているといわれている）。
- ・正しく使用すれば、比較的安全である。

#### デメリット

- ・飲みにくく、小児の場合、特に飲ませることは難しいと言われている。確実に投与する場合には、挿管が必要。
- ・食事後の誤飲の場合、投与しても効果が薄くなる。
- ・投与時の処置が不適切で誤嚥性肺炎をおこしたり、併用する下剤の投与量を誤ったりしておきた事故が多数報告されている。1970～93 年の文献調査では、重篤な有害事象が 34 例（うち死亡 8 例）報告されている<sup>27</sup>。有害事象の内容は誤嚥性肺炎、消化管機能障害、電解質異常、高マグネシウム血症である。

### ③ 本剤のメリット、デメリット

#### メリット

- ・活性炭よりは飲ませやすい。
- ・胃洗浄などと比較し患者の身体的負担が少ない。
- ・胃洗浄では除去しきれない、比較的大きな固形物を除去できる。
- ・投与から催吐までの時間が短く、嘔吐率も高い。
- ・胃洗浄がしにくい小児にも比較的安全に使用できる。

#### デメリット

- ・意識のない患者には使用できない。
- ・使用できない誤飲物質が比較的多い。
- ・本剤投与を行うことにより、他の治療法（活性炭、解毒剤など）の使用を遅らせる可能性がある<sup>28, 29</sup>。

6) 本剤が有効であると言われているものとそうでないもの

UCSF マニュアルでは、本剤の使用を「医療機関での使用は、活性炭では十分に吸着されない物質または徐放剤や腸溶錠を服用した場合に限定される」としているのは、本剤を誤飲から短時間に家庭内で使用することを前提としているためこのように使用を限定した記載になっていると考えられる。もともと米国においては本剤は第三次救急などではあまり使用されていない。本邦における小児誤飲の30%は6ヶ月から1歳未満の小児であり、この年齢範囲の患者に活性炭や胃洗浄を用いることは極めて困難と考えられるのに対し、米国では1歳未満の患者は、全体の6.4% (12歳以下の10.7%) と少ないことも関係していると思われる<sup>7</sup>。

本剤と活性炭の併用については、調査した限り、活性炭と併用しても誤飲薬物吸収阻害効果がより高くなることはなく、従って併用を薦めないか<sup>22,28,29</sup>、併用する場合でも、嘔吐が終了した後使用することとしており、そのために活性炭の使用タイミングが遅れることを指摘している。活性炭との併用については、以上の内容を整理して、その旨使用上の注意案に記載した。以下に有効であると言われているものとそうでないものを記載する。

① 有効であると言われているもの

意識清明な患者であり、薬・毒物等の誤飲から60～90分を経過していないもののうち以下のような患者（誤飲前の食事の有無や誤飲物質の種類によって、誤飲物質の胃からの排泄速度は異なるので、患者または保護者等から誤飲前後の状況を調査の上、本剤を使用する）

小児の場合

- ・ タバコ、医薬品などの薬・毒物等の誤飲（タバコ誤飲は、誤飲量がタバコの葉2cm以下の場合には催吐処置と経過観察を行い、2cm以上あるいは浸出液を誤飲した場合は胃洗浄をすることが原則との報告がある。しかし、タバコの葉を2cm以上誤飲した場合には胃洗浄をすることが原則ということについては、学会内でも議論が分かれているところである。なお、米国ではタバコ誤飲2本以下は処置しないとされている<sup>30</sup>。）

成人の場合

- ・ 主として活性炭に吸着しないと考えられる薬・毒物等の誤飲が主な適応と考えられる。

② 有効でないと言われているもの

- ・ 誤飲から90分以上経過した患者（吸収が早い薬物の誤飲では、誤飲から短時間（たとえば30分以内）でも薬物吸収阻害効果はなくなるとの報告がある）
- ・ 向精神薬などの中枢神経系用薬を2種以上誤飲している患者の場合、嘔吐発現率が低下する。

③ 使用禁忌

- ・ 意識障害（無覚醒）又は嚥下障害のある患者（来院時に意識があっても、急速に意識がなくなると推測される薬・毒物の誤飲患者には使用すべきでない）
- ・ ショックをおこしている患者
- ・ 激しく嘔吐している患者
- ・ 誤飲以外の救急処置を必要とする疾患又は病態（てんかん、喘息、胃潰瘍等）を合併している患者
- ・ 重度の心疾患、出血性素因を有する患者
- ・ 6ヵ月齢未満の乳児
- ・ 制吐剤を服用している患者
- ・ 強酸、強アルカリ、農薬類もしくは腐食性及び刺激性のある物質を誤飲している可能性のある患者
- ・ 灯油、ガソリン、石油、重油、シンナーもしくは洗浄液等の石油留出物を誤飲している可能性のある患者
- ・ 突起のある異物を飲んでる患者

- ・ 2種以上の向精神薬を一度に誤飲している患者
- ・ ストリキニーネ中毒の患者
- ・ カルシウム拮抗剤もしくは $\beta$ 遮断剤を誤飲している患者
- ・ ジギタリスもしくはクロニジンを誤飲している患者
- ・ 乾燥剤（シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰）もしくはは酸素系漂白剤（過炭酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム）を誤飲している患者
- ・ コカイン、アンフェタミンもしくは麻薬を誤飲している患者
- ・ アマリリス等のヒガンバナ科の植物を誤飲している患者

#### ④ 具体的な誤飲物質に対する治療法と本剤の適応

上記記載の諸条件を満たした上で、本剤使用の可能性について、誤飲物質ごとに本剤使用マニュアル（トコンシロップ「ツムラ」のご使用について）に整理した。

## (2) 開発の経緯

以上記載してきたようにトコンシロップは、海外（米国、英国、カナダ、オーストラリア、フランス）において、薬・毒物誤飲時の初期治療の催吐剤として小児・成人を問わず、広く用いられている。

一方、わが国においては、トコンシロップは去痰剤として第6改正日本薬局方まで収載されていたものの、7局以降は収載されていない。また、現在トコンシロップが市販されていないため、医療機関では日局トコン末を用いて、アメリカ薬局方（USP）に従いトコンシロップを調製し、自家製剤として臨床適用してきた。しかし、トコンシロップの調製は手間と時間がかかり設備も必要とし、安定した品質の製剤を製造することは容易でない。そのため、実際に調製し使用できる医療機関は少なく、安定供給の体制が整っていないことから、本剤の製品化が医療機関から切望されている。また、薬・毒物等の誤飲事故の場合、救急処置の対応によっては重篤な症状が発現して死に至るため、薬・毒物等の誤飲事故発生時に直に対処でき、人命救助に大きく貢献する安全な催吐剤の早期製品化が小児科、救急部門の医師から望まれていた。

その要望に応えるために「毒物等誤嚥時の初期治療薬の開発研究班」（平成6年～8年度 厚生科学研究、班長 山下 衛 筑波大学附属病院救急部長）が組織され、トコンシロップの有効性、安全性及び品質に関する研究が行われた。株式会社ツムラ（以下、当社という）は、この研究班に参加し、トコンシロップの研究開発に着手した。

平成6年以降、当社では、アメリカ薬局方に収載されているトコンシロップ（以下、USPトコンシロップという）の製法及び規格を参考に、トコンシロップを開発し、品質、有効性及び安全性に関する基礎試験を実施してきた。

さらに、平成8年にトコンシロップが第13改正日本薬局方に収載されたことから、日局トコンシロップに適合する製剤を開発した。

トコン流エキス（原薬；トコン流エキス「廣貫堂」）及び トコンシロップ「ツムラ」の規格及び試験方法は、日局トコンシロップに基づき設定した。なお、日局トコンシロップの含量規格は、総アルカロイド（エメチン及びセファエリン）により規定されているが、セファエリンとエメチンの催吐作用の強さが異なること<sup>2</sup>から、その比を

自主規格として

管理する予定である。

安定性に関しては、試験成績からトコン流エキスは3年間安定であることが推定され、トコンシロップは遮光保存下で3年間安定であった。

安全性試験では、ラット及びイヌを用いて、また、主に小児に投与されることから幼若動物を用いて、トコン流エキスの単回及び4週間の反復投与毒性試験を行った。単回投与毒性試験における概略の致死量は、ラットで0.51 mL/kg（トコンシロップとして7.29 mL/kg）、幼若ラットで0.1 mL/kg（トコンシロップとして1.43 mL/kg）であった。イヌの概略の致死量は、成熟及び幼若共

に 0.3 mL/kg (トコンシロップとして 4.29 mL/kg) であった。一方、4 週間の反復投与毒性試験における無毒性量は、ラットで 0.0125 mL/kg/日 (トコンシロップとして 0.179 mL/kg/日)、幼若ラットで 0.003 mL/kg/日 (トコンシロップとして 0.043 mL/kg/日) 以上と判断した。イヌの無毒性量は、成熟及び幼若共に 0.01 mL/kg/日 (トコンシロップとして 0.143 mL/kg/日) 以上と判断した。なお、変異原性試験については、いずれにおいても陰性であった。

薬効薬理試験では、まず USP トコンシロップとの比較試験を行い、同程度の催吐作用を有することを確認した。嘔吐発現機序の検討では、トコンシロップ、セファエリン及びエメチン誘発嘔吐は、5-HT<sub>3</sub> 受容体を拮抗するオンダンセトロンの前処置により完全に抑制されたことから、5-HT<sub>3</sub> レセプターを介する経路が考えられた。

一般薬理試験では、一般症状、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水・電解質代謝並びに血液凝固系に対する作用を検討したところ、トコンシロップ 0.175 mL/kg (トコンシロップとして 2.5 mL/kg) の麻酔イヌへの十二指腸内投与により、大腿動脈血流量の減少が認められた。また、0.175 mL/kg (トコンシロップとして 2.5 mL/kg) のラットへの経口投与により尿量減少が認められた。その他、特記すべき影響を及ぼさなかった。

薬物動態では、有効成分であるセファエリン及びエメチンのトリチウム標識体を添加したトコンシロップを用いて検討した。成熟ラットにおけるセファエリンの吸収は投与後 2~3.33 時間で最高血漿中濃度に達し、半減期 3.45~30.7 時間で血漿中から消失した。成熟イヌにおいてはセファエリンは投与後 0.333 時間で最高血漿中濃度に達し、半減期 51.7 時間で血漿中から消失した。幼若ラットにおけるセファエリンの最高血漿中濃度は 12 時間で 14.1 ng eq./mL に達し、半減期は 22.2 時間であった。幼若ラットでは、成熟ラットに比較して、吸収が遅く、消失も遅れる傾向にあった。幼若イヌにおけるセファエリンの最高血漿中濃度は 0.333 時間に 160 ng eq./mL に達し、半減期は 30.2 時間であった。幼若イヌでは、成熟イヌに比較し、最高血漿中濃度は 1/3 となり、消失も速やかであった。一方、エメチンの吸収もセファエリンと類似していたが、ラットの血漿中からの消失はセファエリンより遅くなる傾向が認められた。

セファエリン及びエメチンの分布については、各臓器のうち消化管と肝臓に高い放射能が認められた。

代謝経路をラットを用いて検討したところ、セファエリンは主にグルクロン酸抱合を受けて代謝され、エメチンは未変化体のまま一部が排泄され、残りは脱メチル化された後、抱合体として排泄された。主排泄経路は、ラット、イヌともに糞中であり、一部は尿中にも排泄された。

以上、それ迄に実施した前臨床試験成績及び文献的考察により、トコンシロップには催吐剤としての薬効が十分期待され、安全性についても特に問題となる成績は認められなかったことから、臨床試験に入ることとした。

臨床試験は、平成 年 月より開始した。

## 第 I 相試験

健常成人男子を対象としたトコンシロップの単回投与試験では、安全性、忍容性、薬物動態及び薬理作用の検討を行った。海外での臨床試験成績がある場合に用いられる臨床用量の 1/5~1/10 以下という投与量設定方法及び、欧米ではトコンシロップの投与量が 15~30 mLであることを参考に、5 mL を初回投与量とし、公差 5 で増量して 30 mL まで検討した。その結果、嘔吐は 5~20 mL の各投与群では 6 症例中 5 例に、25 及び 30 mL 投与群では 6 症例全例に認められた。自他覚所見として嘔気、下痢及び頭痛等が認められたがいずれも軽度であった。生理学的検査及び臨床検査においても特記すべきものはなかった。個々の被験者の血漿中濃度推移は、嘔吐もあり、セファエリン、エメチンの AUC に用量相関は認められなかった。また両成分とも投与後 168 時間においても尿中に微量ながら認められた。以上の成績並びに本剤が、基本的に緊急時に単回投与される薬剤であることから、30 mL 投与までの安全性及び忍容性が確認できたものと判断した。

## 第II 相試験

12歳以上の薬・毒物等の誤飲患者10例を対象として有効性及び安全性を検討した。トコンシロップの15 mLを経口投与（初回投与から30分以内に嘔吐がない場合には更に同量を再投与）した結果、10症例中7例（70.0%）に嘔吐が認められた。なお、4例は制吐作用のある薬剤や、セロトニン受容体拮抗作用又はセロトニンの取り込み阻害作用のある薬剤のいずれかを誤飲した患者であり、これらの被験者を除いた6例の嘔吐発現率は100%（6/6例）であった。トコンシロップとの因果関係を否定できない有害事象（副作用）としては、嘔気の遷延及び嘔吐の遷延が10症例中各々2例（20.0%）、その他下痢、傾眠等が認められたが、いずれも軽度で、予後調査の段階で軽快していた。以上の成績から、トコンシロップは、12歳以上の薬・毒物誤飲時の初期治療として有効かつ安全に使用可能な薬剤であると判断した。

1歳以上12歳未満の薬・毒物誤飲患者36例を対象として、トコンシロップの有効性及び安全性を検討した。トコンシロップの12 mLを経口投与（初回投与から30分以内に嘔吐がない場合には更に同量を再投与）した結果、36症例中35例（97.2%）に嘔吐が認められた。トコンシロップとの因果関係が否定できない有害事象（副作用）としては、下痢が6例（16.7%）、傾眠、嘔吐の遷延及び嘔気の遷延が各々1例（2.8%）認められたが、いずれも軽度であり、予後調査の段階では軽快していた。以上の成績から、トコンシロップは1歳以上12歳未満の薬・毒物等誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能な薬剤であると判断した。

## 第III 相試験

6ヶ月齢以上1歳未満の薬・毒物等の誤飲患者30例を対象として有効性及び安全性を検討した。

トコンシロップの8 mLを1回経口投与した結果、投与後45分以内に嘔吐が認められたのは、評価対象症例29症例中28例（96.6%）であった。トコンシロップとの因果関係が否定できない有害事象（副作用）としては、下痢が29症例中4例（13.8%）、嘔吐の遷延が3例（10.3%）、傾眠及び吐物中鮮血が各1例（3.4%）ずつ認められたが、いずれも軽度であった。以上の成績からトコンシロップは、誤飲事故が多く発生する6ヶ月齢以上1歳未満の患者にも、有効かつ安全に使用可能な薬剤であると判断した。

以上、非臨床試験及び臨床試験の結果により、トコンシロップは小児及び成人の薬・毒物等誤飲時の初期治療に有用な薬剤であると判断した。

以上のことから、下記の内容で製造承認申請を行うこととした。

申請品目 : トコン流エキス「廣貫堂」、トコンシロップ「ツムラ」

効能・効果 : タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐

用法・用量 :

年齢区分	用法・用量
12歳以上	1回15 mLを投与し、投与後30分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後1時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。
1歳以上12歳未満	1回12 mLを投与し、投与後30分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後1時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。また、体重が20kgを超える小児においては、成人用量である15 mLまで増量することができる。
6ヶ月齢以上1歳未満	1回8 mLを投与する。投与後45分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。

本剤の開発の経緯を図イ-1に示す。

図イ-1 トコンロップの開発の経緯図

## 2. 特徴及び有用性

### (1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) イヌ及びフェレットにおいて、投与後短時間に確実な嘔吐を引き起こすことが確認されている。(p. 94, 96)

### (2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) 小児誤飲患者 (6 ヶ月齢以上 12 歳未満) における嘔吐発現率が高く、投与から嘔吐発現までの時間が短い。小児誤飲患者に対して比較的安全に使用可能である。(p. 181)  
小児誤飲患者 65 例に対し、初回投与後 1 時間 (1 歳未満は 45 分) 以内の嘔吐発現率は 96.9% である。副作用の主なものは下痢 (15.4%) 及び傾眠 (3.1%) であり、すべて軽度であった。
- 2) 成人誤飲患者 (12 歳以上) における嘔吐発現率が高く、投与から嘔吐発現までの時間が短い。また、比較的安全に使用可能である。  
制吐作用を有する薬物の誤飲患者を除く被験者群における投与 1 時間以内の嘔吐発現率は 100% (6/6 例) であった。副作用はすべて軽度なものであった。(p. 170)

## 3. 特許状況

## 4. 外国における使用状況

米国、カナダ [両国とも製品名：IPECAC SYRUP USP (ROXANE 社)] ほか、英国 [局方名：Paediatric Ipecacuanha Emetic Mixture]、オーストラリア [製品名：IPECACUANHA SYRUP A. P. F. (DAVID CRAIG 社)]、フランス [局方名：Sirop d'Ipécac] で催吐剤として使用されている。米国では一般用医薬品として購入可能である。米国薬局方の解説書である「USP-DI」、米国の医薬品集である「AHFS Drug Informatin (American society of Hospital Pharmacists)」、カナダの医薬品集である「CPS (Compendium of Pharmaceuticals and Specialties)」、世界の医薬品についてまとめた医薬品集「Martindale The Extra Pharmacopoeia」にトコンシロップの使用方法について記載されている。以下に「USP-DI」中のトコンシロップの情報を記載する。

1) 販売名：Ipecac Syrup

2) 販売年月日：1965 年

3) 剤形・含量：シロップ剤

エメチン及びセファエリンがトコンシロップ中の総エーテル可溶性アルカロイドの 90% 以上を構成しており、セファエリン含有量はエメチンと同量ないしその 2.5 倍量以下である。

4) 効能・効果：薬物の過量投与症例及び一部の中毒症例の治療における緊急時の催吐

5) 用法・用量

成人用量：15～30 mL を経口投与し、投与後直ちにコップ 1 杯 (240 mL) の水を飲む。嘔吐が起こらない場合は 20～30 分後に同用量を繰り返し服用する。

小児用量：6 ヶ月齢未満…医師の監督下にある場合においてのみ本剤を使用すべきである。

6 ヶ月齢～1 歳未満…5～10 mL を経口投与し、投与前もしくは後にコップ 1/2～1 杯 (120～240 mL) の水を飲む。

1～12 歳…15 mL を経口投与し、その前もしくはその後にコップ 1/2～1 杯 (120～240 mL) の水を飲む。

注 意：20～30 分以内に嘔吐が起こらない場合は同用量を繰り返し服用する。2 回目の服用後も嘔吐が起こらない場合は、胃洗浄によって本剤を回収しなければならない。

6) 使用上の注意

#### ① 禁忌

- ・半ば意識のない人、全く意識のない患者 [吐物が肺に入り肺炎を引き起こす危険性が増大することから、本剤を使用してはならない]

- ・痙攣発作あるいはその既往歴のある患者 [ 同上 ]
- ・ショック状態を起こしている患者 [ 同上 ]
- ・アルカリ、強酸等の腐食剤を摂取した患者 [嘔吐が食道に対する障害を追加的に引き起こすことがあることから、本剤を使用してはならない]

#### ②慎重投与

- ・心疾患の患者 [トコンが吐出されない場合、頻脈、低血圧、前胸部痛、呼吸困難及び心電図異常を発生させる危険性が増大する]
- ・灯油、ガソリン、石油、重油、塗料シンナー、洗浄液等の石油留出物を摂取した患者 [投与すると、石油留出物が肺に吸い込まれ、肺炎を起こす危険性が高いため、通常用いない]
- ・ストリキニーネ中毒の患者 [痙攣発作を発症させる危険性がある]

#### ③副作用/有害作用

- ・神経性食欲不振、過食症及び関連摂食障害を有する若年女性における本剤の慢性的使用：中毒性筋疾患、心毒性及び死亡例が数例報告されている。これらの患者は体重を減らすために嘔吐を誘発する手段として本剤を使用していた。
- ・過量投与の徴候：下痢、心拍の促進もしくは不整、30分以上続く悪心・嘔吐、胃痙攣もしくは胃痛、呼吸困難、異常な疲労又は倦怠感、筋肉（特に頸部、腕部及び脚部）の倦怠感、疼痛及び硬直。

注意：心疾患及び筋疾患がエメチンの毒性に関連している。

#### ④相互作用(薬物/食物)

- ・制吐剤：これらの薬剤を事前に摂取すると、本剤の効果が減弱することがある。
- ・炭酸飲料：炭酸飲料は胃の膨張を引き起こすため、本剤との併用は勧められない。
- ・活性炭：活性炭はトコンを吸着し、催吐剤としての効果を低下させるため、活性炭を本剤使用前あるいは同時に投与することは勧められない。中毒治療のために本剤と活性炭の併用を必要とする場合は、本剤による嘔吐が終了してから活性炭を投与することが望ましい。
- ・ミルクあるいは乳製品：トコンの効果を低下させると報告されているので併用は勧められない。

#### ⑤高齢者への投与

老人での本剤の使用を制限する特有の問題は存在していない。

#### ⑥妊婦等への投与

妊娠：ヒトでは試験が実施されていない。動物でも試験が実施されていない。

授乳：本剤が母乳中に分布するかどうかも不明である。なお、ヒトでは問題は記載されていない。

#### ⑦患者指導

##### [本薬剤の使用前]

- ・本薬剤を服用する前に、医師、中毒管理センターもしくは救急室に電話する。
- ・使用に影響する状況：特に年齢が1歳未満の小児では吐物を吸引する危険性が増大する。その他の医学的問題として、特に、吐物を吸引する危険性が増大している全ての状況及び腐食剤もしくは石油留出物の摂取を考慮する。

##### [本薬剤の適切な使用法]

- ・表示内容において推奨されているもしくは別途指示されている用量以上に本薬剤を服用しないこと。
- ・半覚醒患者もしくは意識不明患者に対して投薬しないこと。
- ・本薬剤の服用直後の飲水は重要である。
- ・ミルクもしくは炭酸飲料との併用を回避すること。
- ・2回目の投与後20分以内に嘔吐が生じない場合、直ちに介護を受けること。
- ・本薬剤と活性炭を使用する予定である場合には、本薬剤により誘発された嘔吐が完了した後のみ活性炭を服用すること。
- ・適切な投薬をすること。
- ・本剤は適切に保存すること。

#### ⑧一般的投薬情報

本剤の催吐作用を増強するために、服用直後に、成人の場合にはコップ1杯分(240 mL)



の水を、また小児の場合にはコップ 1/2～1 杯分 (120～240 mL) の水を飲むことが推奨されている。幼児及び怯えている小児においては、必要に応じて本剤の服用前に水を与えることが出来る。

本剤は心毒性作用があることから、2 倍以上の用量を服用してはならない。

⑨包装及び保存

気密容器に入れて 25 °C 以下の温度で保存することが望ましい。

注意：処方箋無しに一般人に使用されることを目的とした容器は、30 mL 以下のトコンシロップを含んでいる。

5. 一般的名称

本薬は植物の抽出物質で、混合物であるために定めていない。

6. 同種同効薬一覧表

異物誤飲時の治療には活性炭である薬用炭も用いられるが 31、薬用炭による治療は腸内の薬毒物の吸着及び吸収された物質の腸肝循環を遮断することを目的としている。

また、トコンシロップと同様に催吐を目的として使用される薬剤は市販されていないことから、本剤の概要のみを記載した (表イー 1)。

表イ-1 同種同効薬一覧表

一般的名称	—								
販売名	トコンシロップ「ツムラ」								
会社名	株式会社 ツムラ								
承認年月日	—								
再審査年月日	—								
再評価年月日	—								
規制区分	—								
化学構造式	—								
剤型・含量	シロップ剤 30 mL								
効能・効果	<p>タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐</p> <p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>1) 本剤は、薬毒物等誤飲時の初期治療における選択肢の 1 つであり、画一的に使用しないこと（本剤投与前には、誤飲薬毒物等の種類、誤飲量、誤飲からの経過時間、患者のバイタルサインの確認を行い、本剤使用が適当であると判断される場合にのみ使用すること）。</p> <p>2) タバコ、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、精神神経用剤、総合感冒剤、鎮暈剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、下剤、ビタミン剤、抗血小板剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、洗剤、絵の具、家庭用防虫剤及びホウ酸団子以外の誤飲物質に関しては、本剤の本邦における臨床成績は得られていない。</p> <p>3) 海外での報告によれば、誤飲 90 分以降では薬毒物が腸に移行しており本剤の有効性が期待できないという報告がある。胃内容物の腸への移行については一般に 3～6 時間と言われているが、食事の内容により 6～10 時間を要したとの報告もある。よって、誤飲前の食事の有無や誤飲物質の種類により、胃内容物の腸への移行速度は異なることから、本剤を使用する場合には、患者又は患者の保護者から誤飲の状況をよく調査の上、使用すること。</p>								
用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢区分</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 歳以上</td> <td>1 回 15 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再度投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。</td> </tr> <tr> <td>1 歳以上 12 歳未満</td> <td>1 回 12 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。また、体重が 20kg を超える小児においては、成人用量である 15 mL まで増量することができる。</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月齢以上 1 歳未満</td> <td>1 回 8 mL を投与する。投与後 45 分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。</td> </tr> </tbody> </table>	年齢区分	用法・用量	12 歳以上	1 回 15 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再度投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。	1 歳以上 12 歳未満	1 回 12 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。また、体重が 20kg を超える小児においては、成人用量である 15 mL まで増量することができる。	6 ヶ月齢以上 1 歳未満	1 回 8 mL を投与する。投与後 45 分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。
年齢区分	用法・用量								
12 歳以上	1 回 15 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再度投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。								
1 歳以上 12 歳未満	1 回 12 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。また、体重が 20kg を超える小児においては、成人用量である 15 mL まで増量することができる。								
6 ヶ月齢以上 1 歳未満	1 回 8 mL を投与する。投与後 45 分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。								

	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は規定用量以上を投与すると心毒性を発現する可能性があることから規定以上の用量を投与しないこと。</li> <li>2) 本剤を再投与する場合には、患者の状態を十分考慮の上、行うこと。他の処置が必要と判断される場合には、再投与を中止して、他の処置を開始することも考慮すること。</li> <li>3) 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の患者に本剤を投与した場合、45 分を次の治療方法への切り替え時期に設定しているが、服用後 30 分で効果判定をして、嘔吐がなければ再投与しないで他の手段をとるか、誤飲物質の性質や患者の状態を勘案の上さらに 15 分経過を見て、他の処置を開始することも考慮すること。</li> <li>4) 外国で小児の場合は本剤を飲ませやすくするため投与前に飲水させてもよいことや、飲水により嘔吐が促進されることがあるとの報告がある。 したがって、本剤投与時には飲水させてもよいが、飲水方法に注意すること [「適用上の注意」の項参照]。</li> </ol>
<p>使用上の注意</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 警告 次の患者には使用しないこと。  <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 意識障害（無覚醒）又は嚥下障害のある患者 [誤嚥のおそれがある。]</li> <li>2) ショックを起こしている患者 [誤嚥のおそれがある。]</li> <li>3) 激しく嘔吐している患者 [症状の悪化及び嘔吐による消化管出血のおそれがある。]</li> <li>4) 誤飲以外の救急処置を必要とする疾患又は病態（てんかん、喘息、胃潰瘍等）を合併している患者 [けいれんの誘発、誤嚥及び消化管出血のおそれがある。]</li> <li>5) 重度の心疾患、出血性素因を有する患者 [症状悪化及び嘔吐による消化管出血のおそれがある。]</li> <li>6) 6 ヶ月齢未満の乳児 [嘔吐反射が十分に発達していない。]</li> </ol> </li> <li>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 制吐剤を服用している患者 [嘔吐が発現しないことがある。]</li> <li>2) 強酸、強アルカリ、農薬類若しくは腐食性及び刺激性のある物質を誤飲している可能性のある患者 [誤嚥及び消化管が腐食、穿孔、損傷することがある。]</li> <li>3) 灯油、ガソリン、石油、重油、塗料シンナー若しくは洗浄液等の石油留出物を誤飲している可能性のある患者 [吸引力肺炎が発症することがある。]</li> <li>4) 突起のある異物を飲んでいる患者 [誤嚥及び消化管が損傷することがある。]</li> <li>5) 2 種以上の向精神薬を一度に誤飲している患者 [嘔吐が発現しないことがある。]</li> <li>6) ストリキニーネ中毒の患者 [けいれん発作が発症するおそれがある。]</li> <li>7) カルシウム拮抗剤若しくはβ遮断剤を誤飲している患者 [急速に心血管系の虚脱を起こすおそれがある。]</li> <li>8) ジギタリス若しくはクロニジンを誤飲している患者 [吸収が早く、徐脈等を誘発するおそれがある。]</li> <li>9) 乾燥剤（シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰）若しくは酸素系漂白剤（過炭酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム）を誤飲している患者 [消化管粘膜の刺激性が強く、消化管が損傷することがある。]</li> <li>10) コカイン、アンフェタミン若しくは麻薬を誤飲している患者 [中枢神経症状を起こすおそれがある。]</li> <li>11) アマリリス等のヒガンバナ科の植物を誤飲した患者 [アマリリス成分の lyophilin に催吐作用があるため、嘔吐発現が増強されることがある。]</li> </ol> </li> </ol>

3. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 心疾患の患者 [本剤が吐出されない場合、頻脈、低血圧、前胸部痛、呼吸困難及び心電図異常（QT 間隔の延長等）が発症するおそれがある。]
- 2) 強心配糖体を服用している患者 [房室ブロックや、迷走神経活動が増強するおそれがある。]
- 3) 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の乳児 [「小児等への投与」の項参照]
- 4) 血管に硬化性病変若しくはその他の病変がある患者 [血圧の上昇により出血及び血管破裂等の偶発症状が誘発するおそれがある。]
- 5) 制吐作用のある薬剤、セロトニン受容体拮抗作用のある薬剤又はセロトニン取り込み阻害作用のある薬剤を誤飲している患者 [「相互作用」の項参照]

4. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を使用する場合は、患者の臨床症状に応じて、気道確保、徐脈及び嘔吐の持続等に対する処置を考慮すること。
- 2) タバコの浸出液を誤飲した場合は、原則として胃洗浄を行うこと。
- 3) 本剤を使用する場合は、他の治療法（活性炭、解毒剤等）の使用を遅らせるか、その効果を減弱させる可能性があることを考慮すること。
- 4) 本剤投与後は、患者のバイタルサイン等の臨床症状に十分注意すること。特に嘔吐が長時間遷延する場合には、入院させるなどして慎重に観察・処置を行うこと。

5. 相互作用

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
向精神薬	本剤の作用が減弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の作用に影響を及ぼすと考えられる。また、覚醒した状態でなければ、誤嚥を起こすおそれがある。
制吐作用のある薬剤（制吐作用、セロトニン受容体拮抗作用あるいはセロトニン取り込み阻害作用を有する薬剤）	本剤の作用が減弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の作用機序は、消化管からの経路以外に中枢へ作用する経路も推測されていることから、これらの薬剤を併用すると本剤の作用が減弱すると考えられる。
活性炭	本剤の作用が減弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。活性炭を投与する場合には、本剤により誘発された嘔吐が完了した後に行うこと。	本剤の有効成分を吸着する。また、活性炭を誤嚥するおそれがある。
炭酸飲料	本剤の作用が減弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	炭酸に局所麻酔作用がある。また、炭酸ガスにより、胃が膨張する。
ミルクあるいは乳製品	本剤の作用が減弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の有効成分を吸着する。

6. 副作用

安全性評価対象例数 75 例中 22 例 (29.3 %) に副作用が報告された(承認時)。  
 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。

	副作用発生頻度	
	10%以上	1~10%未満
消化器	下痢	嘔吐の遷延 <sup>*</sup> 、嘔気の遷延 <sup>*</sup> 、 消化管出血 (吐物中鮮血)
その他		傾眠、頭痛、CK (CPK) 上昇

※：投与後 2 時間以上経過した後に発現した症状

7. 高齢者への投与

高齢者への投与に関する安全性は確立していないので、高齢者に使用する場合には患者の状態を十分観察した上で慎重に使用すること。

8. 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、投与しないことが望ましい。

9. 小児等への投与

- 1) 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の乳児に関しては、吐物による誤嚥性肺炎の危険性が増大するので、誤嚥を回避するための適切な体位取りを行うなど注意すること。
- 2) 投与後、小児の場合には、適度に体をゆり動かすことにより、早期に嘔吐を誘発することができる。

10. 適用上の注意

投与時：飲水させる場合には、以下を参考とすること。なお、大量の飲水は誤飲物質を腸に押しやるおそれがあるので注意すること。

年齢区分	飲水方法
12 歳以上	本剤を投与した直後に、水を服用させる。 水の量は、240 mL 程度を目安とする。
1 歳以上 12 歳未満	本剤を投与する前若しくはその後に水を服用させる。 水の量は、120~240 mL 程度を目安とする。
6 ヶ月齢以上 1 歳未満	本剤を投与する前若しくはその後に水を服用させる。 水の量は、120~240 mL 程度を目安とする。

#### 11. その他の注意

- 1) 海外で神経性の食欲不振、過食症及び関連摂食障害を有する女性が本剤を慢性的に使用した際、中毒性ミオパシー、心毒性の発現及び死亡例の報告があることから、本剤を連用してはならない。この心毒性症状には、エメチンの毒性が関連している。
- 2) 脳血管障害合併症患者に使用し、脳内出血を起こし死亡した例が1例報告されている。
- 3) 海外で、嘔吐に伴うマロリーワイス症候群(2例)、胃破裂(1例)及び消化管刺激に伴う合併症(出血、下痢等)が報告されている。
- 4) ラット及びイヌの幼若動物での毒性試験成績から推測される概略の致死量は、ヒト投与量と近似している(単回投与時の概略の致死量(トコンシロップ換算量): 成熟ラット 7.29mL/kg、幼若ラット 1.43mL/kg、成熟イヌ 4.29mL/kg、幼若イヌ 4.29mL/kg)。
- 5) 本剤は、5 vol % 以下のアルコールを含む。

【引用文献】

1. Pellini EJ and Wallace GB: Am J Med Sci 152, 325 (1916)
2. Manno BR and Manno JE: Clin Toxicol 10, 221-242 (1977)
3. 平成 6~8 年度厚生科学研究班報告書 (山下班)
4. 家庭用品に係る健康被害病院モニター報告 (平成 9 年度): 厚生省
5. 1997 年受信報告: 中毒研究 11, 159-178 (1998)
6. 森博美ら: 中毒研究 4, 243-251 (1991)
7. 山下 衛: 救急医学 12, 1215 (1988)
8. Litovitz T L et al: Am J Emerg Med 15, 447 (1997)
9. Saincher A et al: J Toxcol Clin Toxicol 35(6), 609-15 (1997)
10. AACT and EAPCCT (American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists): Clin Toxicol 35(7), 699-709 (1997)
11. Bond GR: Ann Emerg Med 22(9), 1403-7 (1993)
12. 前川英幸ら: 薬剤学 30(2) 102 (1970)
13. Bateman DN: J Accid Emerg Med 16(2), 84-6 (1999)
14. Fountain JS et al.: N Z Med J 111(1076), 402-4 (1998)
15. Vale JA: Ther Umsch 49(2), 102-6 (1992)
16. Pronk MJ et al.: Ned Tijdschr Geneesk 141(14), 675-7 (1997)
17. Young WF: Ann Emerg Med 22(9), 1423 (1993)
18. Mc Namara RM: Ann Emerg Med 18(9), 934 (1989)
19. Saetta JP et al: Ryaj Soc Med 84, 35 (1991)
20. Bond GR: Home use of syrup of ipecac is associated with a reduction in pediatric emergency department. 25(3), 338 (1994)
21. Tandberg D et al: Am J Emerg Med 4(3), 205 (1986)
22. Curtis RA et al: Arch Intern Med 144, 48 (1984)
23. Tennebein M et al: Ann Emerg Med 16, 838 (1987)
24. Benjamin S et al: J Fla Med Assoc 84(9), 557-60 (1997-1998)
25. Manoguerra AS: Crit Care Clin 13(4), 709-25 (1997)
26. Marchbanks B et al: Vet Hum Toxicol 41(1), 47-8 (1999)
27. Dasta JF: Ann Pharmacother 28, 915 (1994)
28. Albertson TE et al: Ann Emerg Med 18, 56 (1989)
29. Korenberg AE et al: Ann Emerg Med 20, 648 (1991)
30. 日本小児科学会こどもの生活環境改善委員会報告: 日本小児科学会雑誌 102(5), 613 (1998)
31. 山下 衛 ら: 中毒研究 10, 293-305 (1997)

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等

### ハ. 安定性

#### 1. トコン流エキス

##### (1) 組成、理化学的知見

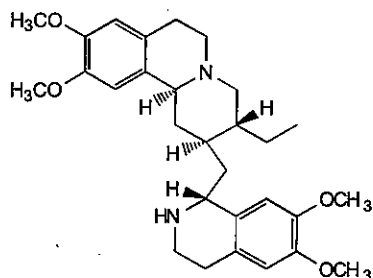
100 mL中に総アルカロイド（エメチン及びセファエリン）1.7～2.1 gを含む。

[化学名] エメチン：6', 7', 10, 11-Tetramethoxyemetan

[分子式] :  $C_{29}H_{40}N_2O_4$

[分子量] : 480.65

[化学構造式]

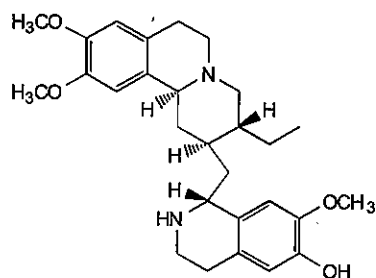


[化学名] セファエリン：7', 10, 11-Trimethoxyemetan-6'-ol

[分子式] :  $C_{28}H_{38}N_2O_4$

[分子量] : 466.62

[化学構造式]



##### (2) 規格及び試験方法

性状、確認試験、pH、純度試験、灰分、酸不溶性灰分、アルコール数、含量（定量法）について設定した。

#### 2. 製剤学的事項

##### (1) 組成

1本（30 mL）中に総アルカロイド（エメチン及びセファエリン）0.036～0.045 gを含む。

##### (2) 性状

本品は黄褐色の濃稠な液で、味は甘く、後に苦い。

##### (3) 規格及び試験方法

性状、確認試験、純度試験、含量（定量法）、微生物限度について設定した。



(4) 安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
	温湿度	光				
長期保存試験	25 °C /60 %RH	暗所	褐色ガラスビン(30 mL) (気密)	正立	36箇月	添加剤の分解により、色がやや濃くなったが規格内であった。その他の測定項目についても経時変化は認められず、安定であった。
				倒立		
加速試験	40 °C /75 %RH	暗所	褐色ガラスビン(30 mL) (気密)	正立	6箇月	添加剤の分解により、色が黄褐色から褐色に変化した。その他の測定項目については経時変化は認められなかった。
				倒立		

## 二. 毒性

総括	67
1. 単回投与毒性	70
(1) ラット単回投与毒性試験	70
(2) 幼若ラット単回投与毒性試験	73
(3) イヌ単回投与毒性試験	75
(4) 幼若イヌ単回投与毒性試験	77
2. 反復投与毒性	79
(1) ラット4週間反復投与毒性試験	79
(2) 幼若ラット4週間反復投与毒性試験	82
(3) イヌ4週間反復投与毒性試験	83
(4) 幼若イヌ4週間反復投与毒性試験	85
3. 遺伝毒性	87
(1) 復帰突然変異試験	87
(2) 染色体異常試験	89
(3) マウスにおける小核試験	92

二. 毒性の項の略号一覧表

略号 (略称)	内 容
$C_{max}$	最高血漿中濃度
$t_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
$AUC_{(0-t)}$	最終測定時点(t)までの血漿中濃度時間曲線下面積
AF2	2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
$NaN_3$	sodium azide
9AA	9-aminoacridine
2AA	2-aminoanthracene

二. 毒性

総括

表ニ一 1 毒性試験成績一覧表

試験項目	動物種など	投与経路、期間	トコン流エキス投与量 (mL/kg/日) 又は処置濃度 (トコンシロップ換算量) a)	試験成績 (mL/kg/日) b)		実施施設	
				死亡投与量及び死亡数	概略の致死量		
単回投与毒性 c)	ラット (雌雄・10週齢)	経口	0.26 (3.71)	死亡投与量及び死亡数	0.51 : 1/5(♂)		
			0.36 (5.14)		0.71 : 5/5(♂)		
	0.51 (7.29)	4/5(♀)					
	0.71 (10.14)	1.0 : 5/5(♂)					
			1.0 (14.29)		5/5(♀)		
				概略の致死量	0.51		
	幼若ラット (雌雄・7日齢)	経口	0.05 (0.71)	死亡投与量及び死亡数	0.10 : 1/5(♂)		
0.10 (1.43)			1/5(♀)				
0.15 (2.14)			0.15 : 2/5(♂)				
0.20 (2.86)			1/5(♀)				
0.25 (3.57)			0.20 : 5/5(♂)				
					4/5(♀)		
					0.25 : 5/5(♂)		
					5/5(♀)		
				概略の致死量	0.10		
	イヌ (雄性・7~8ヵ月齢)	経口	0.03 (0.43)	死亡投与量及び死亡数	0.3 : 1/2		
0.1 (1.43)							
			0.3 (4.29)		概略の致死量	0.3	
	幼若イヌ (雄性・3週齢)	経口	0.1 (1.43)	死亡投与量及び死亡数	0.3 : 1/2		
0.3 (4.29)			1.0 : 2/2				
1.0 (14.29)			概略の致死量		0.3		
反復投与毒性 c)	ラット (雌雄・10週齢)	経口、4週間	0.00625 (0.089)	死亡投与量及び死亡数	0.1 : 15/16(♂)		
			0.0125 (0.179)		13/16(♀)		
			0.025 (0.357)		無毒性量		0.0125
			0.05 (0.714)				
			0.1 (1.429)				
		幼若ラット (雌雄・7日齢)	経口、4週間	0.0003 (0.004)	死亡投与量及び死亡数	無し	
	0.001 (0.014)			無毒性量		> 0.003	
	0.003 (0.043)						
	イヌ (雄性・7~9ヵ月齢)	経口、4週間	0.001 (0.014)	死亡投与量及び死亡数	無し		
0.003 (0.043)			無毒性量		> 0.01		
				0.01 (0.143)			
	幼若イヌ (雄性・3週齢)	経口、4週間	0.001 (0.014)	死亡投与量及び死亡数	無し		
0.003 (0.043)			無毒性量		> 0.01		
0.01 (0.143)							
遺伝毒性	復帰突然変異 c)	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法	313~5000 µg/plate (4.47~71.36 µL/plate)	陰性		
			代謝活性化法				
	染色体異常 c)	CHL/IU 細胞	直接法	0.078~1.25 µg/mL (0.0011~0.0178 µL/mL)	陰性		
			代謝活性化法	7.813~125 µg/mL (0.11~1.78 µL/mL)			
	小核 c)	マウス	経口、2日間	0.25 (3.57)	陰性		
				0.5 (7.14)			
			1.0 (14.29)				

a) : トコンシロップの30mL中にトコン流エキス2.1mLを含むため、トコンシロップ量=トコン流エキス量×30/2.1で求め、復帰突然変異試験及び染色体異常試験は比重換算(1.001)しているため、トコンシロップ量=トコン流エキス量/1.001×30/2.1/1000で求めた。  
 b) : 試験成績については、トコン流エキス投与量で示した。  
 c) : 医薬品毒性試験法ガイドライン(平成元年9月11日薬審1第24号、平成5年8月10日薬新薬第88号)に基づいて実施した。

**単回投与毒性：**経口投与における概略の致死量は、ラットで 0.51(7.29\*) mL/kg、幼若ラットで 0.1(1.43) mL/kg、イヌ及び幼若イヌで各 0.3(4.29) mL/kg であった。

ラットでは 0.51(7.29)mL/kg 以上の雌雄で投与後 1~7 日に死亡が認められた。主な死因として、下痢、軟便などによる消化管障害に起因すると思われる消瘦又は全身状態の悪化と消化管の出血などが推定された。幼若ラットでは 0.10(1.43)mL/kg 以上の雌雄で投与後 1~9 日に死亡が認められたが、死因については、強い死後変化のため詳細な観察が実施できなかったことから、明確にならなかった。ラットと幼若ラットでの致死量の差は、幼若ラットはラットに比べ  $t_{1/2}$  が延長する傾向を示し、さらに消化管を除くほとんどの組織で幼若ラットはラットに比べ組織移行性が大きいことが認められていることから、これら体内動態の違いによるものと考えられる。

イヌでは 0.3(4.29)mL/kg で投与後 7 日に死亡が 1 例認められた。この死亡例は、一般状態で嘔吐が頻回発現し、下痢又は軟便が散見され、摂餌量の減少又は廃絶、体重及び摂水量の減少が認められた。剖検では右肺のみに高度の暗赤色化が認められ、病理組織学的検査では肺の出血及び水腫並びに細気管支内に異物や細菌塊が認められた。これらのことから、消化管障害に起因する著明な一般状態の悪化が主要な死因であり、刺激性を有する被験物質を含む吐物の誤嚥は二次的な死因の一つと判断した。幼若イヌでは、0.3(4.29) mL/kg 以上で投与後 1~2 日に死亡が認められた。消化管に対する刺激性が死因の一つと示唆されたが、明らかな死因は不明であった。イヌではラットで認められたような成熟動物と幼若動物での致死量の差は認められなかった。

以上のように、単回投与毒性試験における動物の死因は、下痢等の消化管障害に起因する全身状態の悪化による衰弱が主要な死因であり、心電図検査は実施していないものの、死亡までの経過時間、一般状態の変化等を考慮すると急激な心停止によるものではないと判断された。また、イヌの死亡例で認められた肺、心臓および胸腺の出血については、刺激性を有する本薬の誤嚥に起因する直接的あるいは間接的な変化と考えられ、さらに一部死戦期の出血も含まれているものと判断した。一方、イヌおよびラットの消化管で認められた出血は、本薬の消化管粘膜に対する直接的な刺激性に起因する変化であると考えられた。これらの毒性試験で認められた出血部位は、消化管あるいは誤嚥と関連する器官に限られ、その他の器官・組織ではほとんど出血が認められていない（一部死戦期の出血と推察される器官は除く）ことから、トコン流エキスには全身性の出血傾向を誘発する作用はないと判断した。

**反復投与毒性：**ラット及び幼若ラットに 4 週間反復経口投与した試験において、ラットでは 0.1(1.429) mL/kg の雌雄で死亡が認められ、0.025(0.357) mL/kg の雌で摂餌量が有意に減少していたことから、無毒性量は 0.0125(0.179) mL/kg/日と判断した。また、幼若ラットでは、いずれの投与群においても死亡は認められず、すべての検査及び所見で異常が認められなかったことから、無毒性量は 0.003(0.043) mL/kg/日以上と判断した。

イヌ及び幼若イヌに 4 週間反復経口投与した試験においては、いずれの投与群においても死亡は認められず、すべての検査及び所見で異常が認められなかったことから、無毒性量はイヌ及び幼若イヌ共に 0.01(0.143) mL/kg/日以上と判断した。

**遺伝毒性：**ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター肺由来の CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスの大腿骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれの試験成績も陰性であり、トコン流エキスは遺伝毒性を示さないものと判断した。

前臨床試験の結果から、動物における毒性は重篤な消化管障害と判断される。すなわち、ラットの毒性試験では、解剖あるいは組織検査で消化管内の出血性変化が示唆され、さらにイヌの高用量の死亡例では血便あるいは粘血便が特徴的であった。また、これらの症状を示さない動物でも下痢あるいは粘液便を発現した後死亡する場合も認められた。単回投与毒性試験結果から、トコン流エキスは 0.1~0.51 (1.43~7.29) mL/kg の間の用量で致死毒性作用を有する薬物であり、イヌを用いた薬理試験で嘔吐を発現させる用量 {0.3~1.0 (4.29~14.29) mL/kg} と比較すると、4~14 倍程度と安全域の狭い薬剤と考えられる。さらに、ラット及びイヌの致死量はヒト臨床用量と近接し、特に幼若ラットの単回投与毒性試験で得られた概略の致死量は 0.1 (1.43) mL/kg であり、幼児あるいは小児の臨床用量とほぼ同量となることから、ヒトにおいてもトコンシロップ投与によって血便または粘血便が観察された場合、あるいは重篤な下痢または下痢の遷延が認められた場合は、慎重な対応が必要になると判断される。

TK測定の結果から、イヌではラットに比べ、特にセファエリンの血漿中濃度が著しく高い値を示し、種差の大きい薬剤であると推察されるが、ラットとイヌ共に消化管障害を主とする毒性を示しており、血漿中濃度ほどの明らかな種差はないと判断された。

\*：( ) 内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

## 1. 単回投与毒性

### (1) ラット単回投与毒性試験

10週齢の雌雄Crj:CD (SD) ラットを用い、トコン流エキスの単回強制経口投与毒性試験（投与量：0.26、0.36、0.51、0.71及び1.0 mL/kg）を実施した（表ニ-2）。

その結果、0.51(7.29\*) mL/kgの雄で1/5例（投与後1日）、0.71(10.14) mL/kgの雄で5/5例（投与後1日に3例、投与後2及び7日に各1例）、雌で4/5例（投与後1日）及び1.0(14.29) mL/kgの雌雄で各5/5例（投与後1日）の死亡例が認められた。主な死因として、下痢、軟便などによる消化管障害に起因すると思われる削瘦又は全身状態の悪化と消化管の出血などが推定された。また、トコン流エキスに含有されるエメチンが心毒性を有することが知られていることから、トコン流エキスの循環器系への直接的な抑制作用が死因に関与している可能性もある。

一般状態では、0.26 (3.71) 及び0.36 (5.14) mL/kgで軟便又は粘液便が、0.51 (7.29)、0.71 (10.14) 及び1.0 (14.29) mL/kgの生存例又は死亡例で下痢、軟便及び粘液便などの消化管障害とその影響による被毛の汚れ、削瘦などが散見され、更に鎮静も認められた。

体重は、多重検定\*\*の結果、雄の0.26(3.71) mL/kgで投与後2日に、0.51(7.29) mL/kgで投与後1～14日までに減少が認められたが、雌においては有意な変化は認められなかった。

死亡例の剖検では、消化管、心臓、腎臓、脾臓、胸腺及び気管に異常が認められ、病理組織学的検査では、前胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、直腸、心臓、腎臓、副腎、脾臓、胸腺、後肢筋肉に出血や炎症又は萎縮性変化などが認められた。

生存例の剖検では特記すべき所見は認められなかった。また、病理組織学的検査を行った0.71(10.14) mL/kgの雌では、特記すべき所見が認められず、致死を免れた場合又は曝露用量が少ない場合は、病理学的に毒性を示唆する兆候は認められないことが明らかになった。

セファエリン及びエメチンの血漿中濃度測定の結果、雄の0.26 (3.71) mL/kgのセファエリン及びエメチン並びに0.71 (10.14) mL/kgのエメチンの $t_{max}$ が投与後6時間であった他は、雌雄各群におけるセファエリン及びエメチン共に投与後1～4時間で $t_{max}$ に到達した。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した（表ニ-3）。

以上の結果から、ラットの単回経口投与におけるトコン流エキスの概略の致死量は0.51(7.29) mL/kgと判断した。

\*：( )内は、トコンロップの換算量を示す。

トコンロップの30 mL中にトコン流エキスを2.1 mL含有していることから、

$$\text{トコンロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

\*\*：各測定時点ごとにBartlettの方法で分散を検定し、有意差がない場合は一元配置の分散分析、有意差が認められた場合はKruskal-Wallisの検定を行った。これらの検定で有意差が認められた場合には、Dunnettの検定により、対照群と各投与群との間の有意差の有無を検討した。

表ニ-2 トコン流エキスのラット単回投与毒性試験成績

使用動物	ラット (SPF)、Crj: CD (SD)、10 週齢 (毒性試験群: 雄 352~377g、雌 198~225g、サテライト群: 雄 346~385g、雌 216~258g)							
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による 10 倍希釈液を強制経口投与した。対照群は、注射用水中にエタノール 30%及び希塩酸 12%を含有する溶液を注射用水で 10 倍希釈したものを強制経口投与した。また、エタノール及び希塩酸の影響の有無を確認するため、無処置群を設定した。							
投与量 (Ml/kg) (トコンシロップ換算量)	対照群	無処置群	0.26 (3.71)	0.36 (5.14)	0.51 (7.29)	0.71 (10.14)	1.0 (14.29)	
動物数	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5
死亡数 (死亡日)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0 (1日)	5 4 (1~7日)	5 5 (1日)	
一般状態	-	-	軟便 (♂1~2日)、 粘液便 (♂1日)	軟便 (♂1日)	(死亡例) 鎮静(♂1日)、 下腹部の汚れ (♂0~1日)、 紅尿(♂1日)  (生存例) 前腹(♂4~8日)、 鎮静(♂1~8日)、 下痢(♂2~3日)、 軟便(♂1、4日、♀1~2日)、粘液便(♂0~3日)、下腹部の汚れ(♂0~9日、♀1~2日)、被毛の汚れ(♂4~8日)、紅尿(♂1~2日)、鼻周囲の汚れ(♂2~5日)	(死亡例) 前腹(♂4~6日)、 鎮静(♂0~6日)、 立毛(♂1~6日)、 軟便(♂0日)、粘液便(♂0~4日、♀0日)、 粘血便(♂♀1日)、 下腹部の汚れ(♂0~6日)、被毛の汚れ(♂4~6日)、鼻周囲の汚れ(♂2~6日)  (生存例) 前腹(♀4~12日)、 鎮静(♀1~11日)、 立毛(♀1~13日)、 粘液便(♀0日)、 粘血便(♀1日)、 紅尿(♀1~2日)、 鼻周囲の汚れ(♀4~5日)	鎮静(♂♀0日)、 粘液便(♂♀0日)、 下腹部の汚れ(♂♀0日)	
体重	-	-	↓ <sup>a)</sup> - (2日)	-	↓ <sup>b)</sup> - (1~14日)	-	-	測定できず
剖検所見	-	-	-	-	(死亡例) 前胃粘膜の白色隆起部(0.71 mL/kg:♂1)、腺胃粘膜の出血(0.71 mL/kg:♂2♀1、1.0 mL/kg:♂1♀1)及び赤色斑(0.51 mL/kg:♂1、0.71 mL/kg:♂4♀1、1.0 mL/kg:♂3♀4)、胃の出血(0.71 mL/kg:♂1)及び肺滴(0.51 mL/kg:♂1、0.71 mL/kg:♂5♀3、1.0 mL/kg:♂5♀5)、小腸の異常内容物(0.51 mL/kg:♂1、0.71 mL/kg:♂3、1.0 mL/kg:♂4♀1)大腸の異常内容物(0.71 mL/kg:♂2、1.0 mL/kg:♂4♀1)、小腸粘膜の赤色斑(0.71 mL/kg:♂1)、回腸の漿膜赤色斑(0.71 mL/kg:♀1、1.0 mL/kg:♀1)、盲腸の萎縮(1.0 mL/kg:♂1)、盲腸粘膜の出血(0.71 mL/kg:♂1)及び赤色斑(0.51 mL/kg:♂1、0.71 mL/kg:♂2♀2、1.0 mL/kg:♂1♀2)、心臓の心外膜白色病巣(0.71 mL/kg:♂1)、腎臓の髓質白色点(0.71 mL/kg:♂1)、脾臓周囲脂肪組織内の出血(0.71 mL/kg:♀1)、胸腺の萎縮(0.71 mL/kg:♂1)及び鬱血(0.51 mL/kg:♂1、1.0 mL/kg:♀1)、気管内の泡沫液貯留(0.71 mL/kg:♂1)  (生存例) -			

- : 特記すべき所見なし。

a) : 対照群に比べ約 5%減少

b) : 対照群に比べ約 5~15%減少



表ニ-2 トコン流エキスのラット単回投与毒性試験成績 (続き)

投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	対照群	無処置群	0.26 (3.71)	0.36 (5.14)	0.51 (7.29)	0.71 (10.14)	1.0 (14.29)
動物数	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5
死亡数 (死亡日)	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0 (1日)	5 4 (1~7日)	5 5 (1日)
組織所見	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	(死亡例) 前胃粘膜上皮の好中球浸潤及び粘膜上皮の壊死 (0.71 mL/kg: ♂1)、前胃の細菌 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♀1)、腺胃粘膜上皮の変性 (0.51 mL/kg: ♂1) 及び粘膜の出血 (0.71 mL/kg: ♂1)、十二指腸粘膜の出血 (0.71 mL/kg: ♀1)、十二指腸及び空腸の絨毛の萎縮 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♂1)、回腸の絨毛萎縮 (0.71 mL/kg: ♂1)、回腸パイエル板のリンパ球変性及び粘膜の出血 (0.71 mL/kg: ♂1)、盲腸粘膜の鬱血及び粘膜上皮の変性 (0.51 mL/kg: ♂1)、直腸の杯細胞減少 (0.71 mL/kg: ♂1 ♀1)、心臓の心筋変性 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♂1)、腎臓の硝子円柱 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♂1)、尿管上皮の好酸性顆粒状変性及び尿管の硝子滴沈着 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♀1)、糸球体の硝子滴沈着 (0.71 mL/kg: ♀1)、副腎皮質の細胞変性 (0.51 mL/kg: ♂1) 及び出血 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♀1)、脾臓の鬱血 (0.51 mL/kg: ♂1) 及び白脾髄萎縮 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♂1 ♀1)、胸腺皮質の出血 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♀1) 及びリンパ球変性 (0.71 mL/kg: ♂1)、後肢筋肉の変性 (0.51 mL/kg: ♂1, 0.71 mL/kg: ♂1) (生存例 <sup>*)</sup> -	

c) : 0.71 mL/kg の雌のみ病理組織学的検査を実施した。

- : 特記すべき所見なし。

表ニ-3 トコン流エキスのラット単回投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物		ラット (SPF)、Crj: CD (SD)、10 週齢					
測定方法		サテライト群を設定し、投与後 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間にエーテル麻酔下で後大静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLC システムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各群の血漿中セファエリン及びエメチンの平均濃度から最高血漿中濃度 (C <sub>max</sub> ) 及びその到達時間 (t <sub>max</sub> ) を求めた。また、台形法により最終測定時点 (t) までの血漿中濃度時間曲線下面積 [AUC <sub>(0-t)</sub> ] を算出した。					
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)		0.26 (3.71)	0.36 (5.14)	0.51 (7.29)	0.71 (10.14)	1.0 (14.29)	
動物数		♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3	
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	♂ 9.48 ± 7.93 ♀ 3.08 ± 1.42	♂ 9.14 ± 4.50 ♀ 7.82 ± 5.87	♂ 21.37 ± 6.49 ♀ 24.21 ± 1.97	♂ 34.59 ± 12.24 ♀ 38.52 ± 11.41	♂ 71.77 ± 32.69 ♀ 43.63 ± 38.60
		t <sub>max</sub> (h)	♂ 6.0 ♀ 2.0	♂ 1.0 ♀ 1.0	♂ 1.0 ♀ 2.0	♂ 2.0 ♀ 2.0	♂ 2.0 ♀ 2.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	♂ 31.1 d) ♀ 7.44 c)	♂ 30.4 d) ♀ 29.2 d)	♂ 124 f) ♀ 101 f)	♂ 336 f) ♀ 182 e)	♂ 425 f) ♀ 390 e)
	エメチン	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	♂ 8.37 ± 5.98 ♀ 3.09 ± 1.09	♂ 5.73 ± 1.92 ♀ 4.73 ± 1.94	♂ 11.42 ± 5.89 ♀ 16.67 ± 1.47	♂ 20.93 ± 8.77 ♀ 21.96 ± 6.94	♂ 36.67 ± 12.21 ♀ 31.46 ± 12.84
		t <sub>max</sub> (h)	♂ 6.0 ♀ 2.0	♂ 2.0 ♀ 2.0	♂ 2.0 ♀ 2.0	♂ 6.0 ♀ 2.0	♂ 2.0 ♀ 4.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	♂ 63.1 f) ♀ 46.7 f)	♂ 74.0 f) ♀ 70.0 f)	♂ 140 f) ♀ 140 f)	♂ 303 f) ♀ 160 e)	♂ 420 f) ♀ 343 e)

a) : 平均値 ± S. D.

b) : 平均値

c) : 0~4h d) : 0~8h e) : 0~12h f) : 0~24h

## (2) 幼若ラット単回投与毒性試験

7日齢の雌雄 Crj:CD (SD) ラットを用い、トコン流エキスの単回強制経口投与毒性試験（投与量：0.05、0.10、0.15、0.20及び0.25 mL/kg）を実施した（表ニ-4）。

その結果、0.10(1.43\*) mL/kgの雄で1/5例（投与後4日）、雌で1/5例（投与後5日）、0.15(2.14) mL/kgの雄で2/5例（投与後4及び6日に各1例）、雌で1/5例（投与後6日）、0.20(2.86) mL/kgの雄で5/5例（投与後4日に1例、投与後5及び6日に各2例）、雌で4/5例（投与後4、6、8及び9日に各1例）、0.25(3.57) mL/kgの雄で5/5例（投与後2日に1例、投与後4及び6日に各2例）、雌で5/5例（投与後1及び6日に各1例、投与後4日に3例）の死亡例が認められた。主な死因については、強い死後変化のため詳細な観察が実施できなかったことから、明確にならなかった。

死亡例の一般状態で、いずれの投与群においても投与直後から自発運動の減少、投与後1又は2日から剖検時まで消瘦が認められたほか、0.25(3.57) mL/kgで投与後1～2時間に皮膚色の異常が認められた。体重は、ほとんどの死亡例で減少又は増加抑制が認められた。また、剖検では、0.15(2.14) mL/kgで消化管内に黒褐色泡沫物、0.20(2.86) mL/kgで消化管内に赤色～暗赤色粘稠物又は肛門周囲に赤色凝固物の付着、0.25(3.57) mL/kgで肺の暗赤色化及び胸腺の萎縮が認められた。

生存例の0.05(0.71) mL/kgでは、一般状態、体重及び剖検所見に異常は認められず、0.10(1.43)、0.15(2.14)及び0.20(2.86) mL/kgでは、一般状態で投与直後から自発運動の減少、投与後1日又は2日から消瘦が認められたが、これらの症状は投与後9日にすべて消失した。また、体重の減少又は増加抑制が投与後8日まで認められたが、剖検では、いずれの群においても異常は認められなかった。

セファエリンの血漿中濃度は、0.05(0.71)及び0.15(2.14) mL/kgでは、雌雄共にいずれの測定時点においても検出限界以下であった。0.25(3.57) mL/kgでは、雄で投与後2時間、雌で投与後4時間に $t_{max}$ に到達した。エメチンの血漿中濃度は、0.05(0.71) mL/kgの雄で投与後24時間に $t_{max}$ に到達したが、雌ではいずれの測定時点においても検出限界以下であった。0.15(2.14) mL/kgでは、雌雄共に投与後8時間で $t_{max}$ に到達した。0.25(3.57) mL/kgでは、雄で投与後2時間、雌で投与後0.5時間に $t_{max}$ に到達した。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した（表ニ-5）。

以上の結果から、幼若ラットの単回経口投与におけるトコン流エキスの概略の致死量は0.10(1.43) mL/kgと判断した。

ラット（10週齢）の概略の致死量は0.51(7.29) mL/kgであり、幼若ラットの約5倍の用量であった。 [<sup>3</sup>H]標識セファエリン又はエメチンを添加したトコンシロップのラットにおける単回投与による薬物動態試験の結果 によれば、幼若ラットはラットに比べ $t_{1/2}$ が延長する傾向を示し、さらに消化管を除くほとんどの組織で幼若ラットはラットに比べ組織移行性が大きいことが認められていることから、ラットと幼若ラットでの致死量の差はこれら体内動態の違いによるものと考えられる。

\*：（ ）内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの30 mL中にトコン流エキスを2.1 mL含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニー 4 トコン流エキスの幼若ラット単回投与毒性試験成績

使用動物	ラット (SPF)、Crj: CD (SD)、7日齢 (雄: 8.9~17.0g、雌: 8.8~17.5g)									
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による 10 倍希釈液を強制経口投与した。									
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.05 (0.71)		0.10 (1.43)		0.15 (2.14)		0.20 (2.86)		0.25 (3.57)	
動物数	♂5	♀5	♂5	♀5	♂5	♀5	♂5	♀5	♂5	♀5
死亡数 (死亡日)	0	0	1 (4日)	1 (5日)	2 (4,6日)	1 (6日)	5 (4~6日)	4 (4~9日)	5 (2~6日)	5 (1~6日)
一般状態	-		(死亡例) 自発運動の減少 (♂0~3日、♀0~4日) 消瘦 (♂2~3日、♀1~4日)		(死亡例) 自発運動の減少 (♂♀0~5日) 消瘦 (♂2~5日、♀0~5日)		(死亡例) 自発運動の減少 (♂0~5日、♀0~8日) 消瘦 (♂1~5日、♀1~8日)		(死亡例) 自発運動の減少 (♂♀0~5日) 消瘦 (♂♀1~5日) 皮膚色の異常 (♂♀0日)	
体重	-		↓ ↓		↓ ↓		↓ ↓		↓ ↓	
剖検所見	-		(死亡例) 消瘦(♂1、♀1)		(死亡例) 消瘦(♂2、♀1)、 消化管内に黒褐色泡沫物(♂1)		(死亡例) 消瘦(♂5、♀2)、消 化管内に赤色~暗赤 色粘稠物(♀1)、肛門 周囲に赤色凝固物の 付着(♂1)		(死亡例) 消瘦(♂5、♀4)、 肺の暗赤色化及び胸 腺の萎縮(♀1)	
			(生存例) -		(生存例) -		(生存例) -			

- : 特記すべき所見なし。 ↓ : 減少

表ニー 5 トコン流エキスの幼若ラット単回投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物	ラット (SPF)、Crj: CD (SD)、7日齢											
測定方法	サテライト群として 0.05、0.15 及び 0.25 mL/kg の 3 群を設定し、投与後 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間にエーテル麻酔下で後大静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLC システムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各群の血漿中セファエリン及びエメチンの平均濃度から最高血漿中濃度 (C <sub>max</sub> ) 及びその到達時間 (t <sub>max</sub> ) を求めた。また、台形法により最終測定時点 (t) までの血漿中濃度時間曲線下面積 [AUC <sub>(0-t)</sub> ] を算出した。											
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.05 (0.71)			0.15 (2.14)			0.25 (3.57)					
動物数	♂5		♀5		♂5		♀5		♂5		♀5	
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	♂ N.C. ♀ N.C.		♂ N.C. ♀ N.C.		♂ 3.84±3.78 ♀ 2.87±2.63					
		t <sub>max</sub> (h)	♂ N.C. ♀ N.C.		♂ N.C. ♀ N.C.		♂ 2.0 ♀ 4.0					
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	♂ N.C. ♀ N.C.		♂ N.C. ♀ N.C.		♂ N.C. ♀ N.C.					
	エメチン	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	♂ 2.60±2.48 ♀ N.C.		♂ 2.94±2.69 ♀ 4.02±2.35		♂ 8.68±4.41 ♀ 17.47±25.85					
		t <sub>max</sub> (h)	♂ 24.0 ♀ N.C.		♂ 8.0 ♀ 8.0		♂ 2.0 ♀ 0.5					
		AUC <sub>(0-t)</sub> <sup>b)</sup> (ng·h/mL)	♂ 37.6 d) ♀ N.C.		♂ N.C. ♀ N.C.		♂ 129.1 d) ♀ 26.8 c)					

a) : 平均値±S.D.    b) : 平均値    c) 0~4h    d) : 0~24h  
N.C. : すべての測定時点で定量限界 (1ng/mL) 以下のため、計算せず。

### (3) イヌ単回投与毒性試験

7~8 ヶ月齢の雄ビーグルを用い、トコン流エキスの単回強制経口投与毒性試験（投与量：0.03、0.1 及び 0.3 mL/kg）を実施した（表ニ-6）。

その結果、0.3 (4.29\*) mL/kg で投与後 7 日に死亡例が 1 例認められた。本例では、一般状態で嘔吐が頻回発現し、下痢又は軟便が散見され、摂餌量の減少又は廃絶、体重及び摂水量の減少が認められた。剖検では、右肺のみに高度の暗赤色化が認められ、病理組織学的検査では、肺の出血及び水腫並びに細気管支内に異物や細菌塊が認められた。これらのことから、消化管障害に起因する著明な一般状態の悪化が主要な死因であり、刺激性を有する被験物質を含む吐物の誤嚥は二次的な死因の一つと判断した。なお、予備試験（0.10 及び 0.25 mL/kg、経口）の 0.25 mL/kg では、頻回の嘔吐、粘液便、自発運動の減少、血便、摂餌の廃絶、体重減少が認められ、投与後 2 日に死亡が認められている。

死亡例の一般状態で、投与日に頻回の嘔吐、自発運動の減少、粘液便、粘血便及び流涎が認められ、自発運動の減少は投与後 1 日以降も継続し、6 日には鎮静状態、口腔粘膜及び結膜の蒼白を呈した。また、下痢又は軟便が散見され、摂餌量の減少又は廃絶がほぼ毎日、摂水量の減少が投与後 4 日に認められ、体重は死亡時まで減少した。剖検では、胃幽門部粘膜の赤色点散在、肺と肋胸膜及び心膜との線維索性癒着、赤色血様の胸水、胸膜下、心膜下、心外膜下に赤色点密発、胸腺の出血、気管・気管支内の白色泡沫液充満、右側肺及びリンパ節の暗赤色化が認められた。病理組織学的検査では、胃粘膜固有層の出血、肺の鬱血、肺胞内の出血、水腫、線維素析出及び細菌塊、細気管支内の異物、心外膜下、心筋及び心内膜下の出血、心膜の出血、水腫及び線維索性出血性炎、胸腺の水腫、鬱血及び出血並びに胸膜の線維索性出血性炎、胸壁及び横隔膜の出血、深頸、顎下及び腸間膜リンパ節の鬱血、出血、壊死又は細菌が認められたが、肺の炎症が波及した可能性が考えられた。

生存例の一般状態で、投与日に嘔吐が 0.03 (0.43) mL/kg で数回、0.1 (1.43) 及び 0.3 (4.29) mL/kg で頻回認められた。そのほか、0.3 (4.29) mL/kg で自発運動の減少、流涎、軟便、体重及び摂餌量の軽度な減少が認められたが、5 日以降に異常は認められなかった。また、0.03 (0.43) mL/kg の 1 例で投与後 2 日に軟便が、0.1 (1.43) mL/kg の 1 例で投与日に粘液便、投与後 1 日に軽度な体重減少が認められた。剖検では全例に異常は認められなかった。

セファエリン及びエメチンの血漿中濃度測定の結果、0.03 (0.43) mL/kg の 1 例のエメチンを除き、いずれも投与後 0.5 から 2 時間で  $t_{max}$  に到達した。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した（表ニ-7）。

以上の結果から、イヌの単回経口投与におけるトコン流エキスの概略の致死量は 0.3 (4.29) mL/kg であると判断した。

\*：（ ）内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニ-6 トコン流エキスのイヌ単回投与毒性試験成績

使用動物	ビーグル、雄、7~8ヵ月齢 (10.7~11.3kg)		
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による10倍希釈液を強制経口投与した。		
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.03 (0.43)	0.1 (1.43)	0.3 (4.29)
動物数	2	2	2
死亡数 (死亡日)	0	0	1(7日)
一般状態	嘔吐(0日、2例)、 軟便(2日、1例)	嘔吐(0日、2例)、 粘液便(0日、1例)	(死亡例) 嘔吐(0~1日)、自発運動減少(0~6日)、 鎮静(6日)、下痢(2~6日)、軟便(1日)、 粘液便(0日)、粘血便(0日)、流涎(0.6日)、 口腔粘膜及び結膜の蒼白(6日)、 食欲廃絶又は低下(2~6日)
			(生存例) 嘔吐(0~1日)、自発運動減少(0~1日)、 流涎(0日)、軟便(3~4日)、食欲低下(2日)
体重	—	↓ (1日、1例)	↓ (1~4日、死亡例)、↓ (1日、生存例)
摂餌量	—	—	↓ (1~6日、死亡例)、↓ (1日、生存例)
摂水量	—	—	↓ (4日、死亡例)
剖検所見	—	—	(死亡例) 胃幽門部粘膜の赤色点散在、肺と肋胸膜及び心膜との線維素性癒着、赤色血様の胸水、胸膜下、心膜下、心外膜下に赤色点密発、胸腺の出血、気管・気管支内の白色泡沫液充満、右側肺及びリンパ節の暗赤色化
			(生存例) —
組織所見	実施せず	実施せず	(死亡例) 胃粘膜固有層の出血、肺の鬱血、肺胞内の出血、水腫、線維素析出及び細菌塊、細気管支内の異物、心外膜下、心筋及び心内膜下の出血、心膜の出血、水腫及び線維素性出血性炎、胸腺の水腫、鬱血及び出血並びに胸膜の線維素性出血性炎、胸壁及び横隔膜の出血、深頸、顎下及び腸間膜リンパ節の鬱血、出血、壊死又は細菌
			(生存例) —

— : 特記すべき所見なし。 ↓ : 減少

表ニ-7 トコン流エキスのイヌ単回投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物	ビーグル、雄、7~8ヵ月齢 (10.7~11.3kg)							
測定方法	投与後0.5、1、2、4、8、24、48及び72時間に外頸静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLCシステムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各個体の血漿中セファエリン及びエメチン濃度の最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )及びその到達時間(t <sub>max</sub> )を求め、台形法により最終測定時点(t)までの血漿中濃度時間曲線下面積[AUC <sub>(0-t)</sub> ]を算出した。							
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.03 (0.43)		0.1 (1.43)		0.3 (4.29)			
動物番号	1	2	3	4	5	6*		
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	203.31	174.96	219.97	1205.41	637.49	977.72
		t <sub>max</sub> (h)	2.0	0.5	1.0	0.5	2.0	1.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	3563.2 (0~24h)	1685.4 (0~24h)	4234.5 (0~72h)	24237.0 (0~72h)	16937.2 (0~72h)	28012.3 (0~72h)
	エメチン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.28	N.C.	15.41	80.67	46.72	75.67
		t <sub>max</sub> (h)	2.0	N.C.	2.0	2.0	2.0	2.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	118.4 (0~8h)	N.C.	99.9 (0~8h)	431.5 (0~8h)	292.6 (0~8h)	498.4 (0~8h)

a) : 投与後7日に死亡。

N.C. : すべての測定時点で定量限界 (10ng/mL) 以下のため、計算せず。

#### (4) 幼若イヌ単回投与毒性試験

3週齢の雄ビーグルを用い、トコン流エキスの単回強制経口投与毒性試験（投与量：0.1、0.3及び1.0 mL/kg）を実施した（表ニ-8）。

その結果、0.3(4.29\*) mL/kg で1/2例（投与後1日）、1.0(14.29) mL/kg で2/2例（投与後1及び2日に各1例）の死亡例が認められた。消化管に対する刺激性が死因の一つと示唆されたが、明らかな死因は不明であった。

死亡例の一般状態で、嘔吐、自発運動の減少、振戦、下痢、軟便、粘液便、血便、流涎及び食欲低下が認められ、体重の減少が認められた。剖検では、空腸、回腸、結腸、直腸粘膜及び腸間膜リンパ節の赤色化が認められた。病理組織学的検査では、消化管の粘膜固有層に鬱血及び出血、粘膜下織出血、粘膜上皮壊死が、また、リンパ組織のリンパ球壊死が認められた。腸間膜リンパ節では血液吸収とリンパ球壊死が認められた。

生存例の一般状態で、0.1(1.43) mL/kg の2例で嘔吐が認められ、1例で投与後1日に体重減少が認められたが、投与後6日以降に異常は認められなかった。0.3(4.29) mL/kg の1例で嘔吐、軟便及び粘液便が認められたが、投与後9日以降に異常は認められなかった。なお、剖検及び病理組織学的検査では全例に消化管を含めて異常は認められなかった。

セファエリン及びエメチンの血漿中濃度測定の結果、0.1(1.43)及び0.3(4.29) mL/kg の生存例では、セファエリン及びエメチン共に投与後1時間で  $t_{max}$  に到達した。0.3(4.29)及び1.0(14.29) mL/kg の死亡例では、0.3(4.29)及び1.0(14.29) mL/kg の各1例のエメチンが投与後1時間で  $t_{max}$  に到達し、その他は投与後8時間で  $t_{max}$  に到達した。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した（表ニ-9）。

以上の結果から、幼若イヌの単回経口投与におけるトコン流エキスの概略の致死量は0.3(4.29) mL/kg であると判断した。

\*：（ ）内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの30 mL中にトコン流エキスを2.1 mL含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニ-8 トコン流エキスの幼若イヌ単回投与毒性試験成績

使用動物	ビーグル、雄、3週齢 (1.25~1.40kg)		
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による10倍希釈液を強制経口投与した。		
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.1 (1.43)	0.3 (4.29)	1.0 (14.29)
動物数	2	2	2
死亡数 (死亡日)	0	1 (1日)	2 (投与後1及び2日に各1例)
一般状態	嘔吐 (0~5日)	(死亡例) 嘔吐(0~1日)、粘液便(0~1日)、食欲低下(1日) (生存例) 嘔吐(0~8日)、軟便(1~2日)、粘液便(0~7日)	(死亡例) 嘔吐(0~1日)、自発運動の減少(1日)、振戦(0日)、下痢(1日)、軟便(2日)、粘液便(0~1日)、血便(1~2日)、流涎(0日)、食欲低下(1日)
体重	↓ (1日、1例)	↓ (1日、死亡例)	↓ (1日)
剖検所見	—	(死亡例) 空腸、回腸、結腸、直腸粘膜の赤色化及び腸間膜リンパ節の赤色化 (生存例) —	(死亡例) 空腸、回腸、結腸、直腸粘膜の赤色化及び腸間膜リンパ節の赤色化(各2例)
組織所見	—	(死亡例) 空腸及び回腸の粘膜固有層鬱血、出血及び粘膜上皮壊死、回腸の粘膜下織出血及びリンパ組織のリンパ球壊死、結腸及び直腸の粘膜固有層鬱血、出血、粘膜上皮壊死及びリンパ組織のリンパ球壊死、腸間膜リンパ節の血液吸収及びリンパ球壊死 (生存例) —	(死亡例) 空腸及び回腸の粘膜固有層鬱血(2例)、空腸の粘膜上皮壊死(2例)及び粘膜下織出血(1例)、回腸の粘膜上皮壊死(1例)、粘膜固有層出血(2例)、粘膜下織出血(2例)及びリンパ組織のリンパ球壊死(1例)、結腸及び直腸の粘膜固有層鬱血(2例)、出血(2例)及び粘膜上皮壊死(2例)、直腸の粘膜下織出血(1例)及びリンパ組織のリンパ球壊死(1例)、腸間膜リンパ節の血液吸収(2例)及びリンパ球壊死(2例)

—: 特記すべき所見なし。 ↓: 減少

表ニ-9 トコン流エキスの幼若イヌ単回投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物	ビーグル、雄、3週齢 (1.25~1.40kg)							
測定方法	投与後1、2、4、8、24、48及び72時間に外頸静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLCシステムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各個体の血漿中セファエリン及びエメチン濃度の最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )及びその到達時間(t <sub>max</sub> )を求め、台形法により最終測定時点(t)までの血漿中濃度時間曲線下面積[AUC <sub>(0-t)</sub> ]を算出した。							
投与量 (mL/kg) (トコンシロップ換算量)	0.1 (1.43)		0.3 (4.29)		1.0 (14.29)			
動物番号	1	2	3	4 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	6 <sup>b)</sup>		
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	658.66	484.00	595.81	669.40	834.19	870.20
		t <sub>max</sub> (h)	1.0	1.0	1.0	8.0	8.0	8.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	13386.1 (0~72h)	10734.2 (0~72h)	2931.2 (0~8h)	3696.8 (0~8h)	5716.4 (0~8h)	4274.8 (0~8h)
	エメチン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	55.12	41.93	35.46	40.97	73.31	60.97
		t <sub>max</sub> (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	8.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	246.0 (0~8h)	187.2 (0~8h)	185.8 (0~8h)	248.3 (0~8h)	374.3 (0~8h)	340.4 (0~8h)

a): 投与後1日に死亡。

b): 投与後2日に死亡。

## 2. 反復投与毒性

### (1) ラット 4 週間反復投与毒性試験

10 週齢の雌雄 Crj : CD (SD) ラットを用い、トコン流エキスの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。予備試験 (0.01、0.03、0.1、0.3 及び 0.5 mL/kg、経口、2 週間) の結果、0.3 及び 0.5 mL/kg で全例が死亡し、0.1 mL/kg においても投与開始後 13 日に 1 例が死亡したため、本試験の投与量は、投与期間が 2 倍になることを考慮して、最高用量を 0.1 (1.429\*) mL/kg とし、以下公比 2 で、0.05 (0.714)、0.025 (0.357)、0.0125 (0.179) 及び 0.00625 (0.089) mL/kg を設定した (表ニ-10)。

その結果、0.1 (1.429) mL/kg の雄で 15/16 例 (投与後 16、17、20、24 日に各 1 例、投与後 26 日に 2 例、投与後 18、19、22 日に各 3 例)、雌で 13/16 例 (投与後 20、22、25 日に各 1 例、投与後 24、26 日に各 2 例、投与後 23、27 日に各 3 例) の死亡例が認められた。主な死因として、消瘦又は下痢などの全身状態の悪化による衰弱、また、エメチン及びセファエリンによる直接的な刺激作用による消化管障害に起因するものと思われた。

一般状態では、0.05 (0.714) mL/kg の雄で軽度の紅涙及び流涎が散発的に認められ、0.1 (1.429) mL/kg では、消瘦、鎮静、下痢、軟便、粘液便、粘血便、血便、流涎、紅涙、立毛、鼻周囲及び下腹部の汚れを認めた。消瘦及び鎮静は、投与回数の増加に伴って症状が重篤となった。

体重は、多重検定\*\*の結果、0.05 (0.714) mL/kg の雌雄で投与開始後 21~28 日に減少が、0.1 (1.429) mL/kg の雄で投与開始後 7~21 日に、雌で投与開始後 10~24 日に減少が認められた。

摂餌量は、多重検定\*\*の結果、0.025 (0.357) mL/kg の雌で投与開始後 17 及び 28 日に減少が、0.1 (1.429) mL/kg の雄で投与開始後 3~21 日に、雌で投与開始後 7~24 日に減少が認められた。

血液学的検査では、多重検定\*\*の結果、血小板及び白血球 (リンパ球) 数が 0.05 (0.714) mL/kg の雌雄で増加した。

剖検では、0.1 (1.429) mL/kg の死亡例又は生存例で食道の拡張、前胃粘膜の白色隆起部、小腸及び大腸粘膜の出血、赤色斑、胸腺の萎縮、副腎の腫大、脾臓の萎縮などの消化管障害を示唆する変化と、衰弱等の全身状態の悪化に起因する二次的な変化が認められた。

病理組織学的検査では、0.1 (1.429) mL/kg の死亡例又は生存例で食道の粘膜過角化症、前胃の粘膜過角化症、小腸及び大腸粘膜上皮の萎縮、変性、粘膜の鬱血、出血、杯細胞の減少、胸腺の萎縮、副腎束状帯の肥大、脾臓白脾髄の萎縮及びヘモジデリン沈着など、特に消化管での変化が特徴的に認められた。

0.1 (1.429) mL/kg では死亡が多発したため回復性試験を実施しなかったが、0.05 (0.714) mL/kg で認められた一般状態及び血液学的検査における変化は 4 週間の休薬で全て回復した。

また、尿検査、眼科学的検査、血液化学的検査、器官重量においては、投与期間及び回復性試験期間を通じて、特記すべき所見は認められなかった。

以上の結果から、ラットの 4 週間反復投与におけるトコン流エキスの無毒性量は 0.0125 (0.179) mL/kg/日と判断した。



\* : ( ) 内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

\*\* : Bartlett の方法で分散を検定し、有意差がない場合は一元配置の分散分析、有意差が認められた場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。これらの検定で有意差が認められた場合には、Dunnnett の検定により、対照群と各投与群との間の有意差の有無を検討した。

表ニ一 10 トコン流エキスのラット 4 週間反復投与毒性試験成績

使用動物	ラット (SPF)、Crj:CD (SD)、10 週齢 (雄: 365~412g、雌: 231~272g)						
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による 100 倍希釈液を 1 日 1 回、週 7 回で 4 週間、強制経口投与した。対照群は、注射用水中にエタノール 30% 及び希塩酸 12% を含有する溶液を注射用水で 100 倍希釈したものを強制経口投与した。また、エタノール及び希塩酸の影響の有無を確認するため、無処置群を設定した。						
投与量 (mL/kg/日) トコンシロップ換算量	対照群	無処置群	0.00625 (0.089)	0.0125 (0.179)	0.025 (0.357)	0.05 (0.714)	0.1 (1.429)
動物数 <sup>a)</sup>	♂16 ♀16	♂16 ♀16	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂16 ♀16	♂16 ♀16
死亡数 (死亡日)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	♂15 ♀13 (16~26 日) (20~27 日)
一般状態	(♂・♀) -	(♂・♀) -	(♂・♀) -	(♂・♀) -	(♂・♀) -	(♂) 紅涙 (12~13 日)、 流涎 (21、25、27 日) (♀) -	削瘦 (♂♀17~29 日)、 鎮静 (♂16~29 日、♀17~29 日)、 下痢 (♂14~20 日、♀14、19、21 日)、 軟便 (♂12~19 日、♀14、19~21 日)、 粘液便 (♂14~26 日、♀15~20、24~26 日)、 粘血便 (♂15~25 日、♀20~21 日)、 血便 (♂15 日)、 流涎 (♂11~27 日、♀13~29 日)、 紅涙 (♂14~19、25~26、29 日、 ♀24~29 日)、立毛 (♂15~29 日、 ♀16~29 日)、鼻周囲及び下腹部の 汚れ (♂15~29 日、♀18~29 日)
体重	-	-	-	-	-	↓ <sup>b)</sup> ↓ <sup>b)</sup> (21~28 日)	↓ <sup>c)</sup> ↓ <sup>d)</sup> (7~21 日) (10~24 日)
摂餌量	-	-	-	-	- ↓ <sup>e)</sup> (17、28 日)	-	↓ <sup>f)</sup> ↓ <sup>g)</sup> (3~21 日) (7~24 日)
尿検査	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	(♂・♀) 血小板及び白血球 (リンパ球) 数 ↑ <sup>h)</sup>	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし。

- a) : 対照群、無処置群及び 0.05 mL/kg 投与群については、回復性試験用の 6 匹を含む。  
b) : 対照群に比べ約 6~8 % 減少。 c) : 対照群に比べ約 6~37 % 減少。  
d) : 対照群に比べ約 7~37 % 減少。 e) : 対照群に比べ約 13 % 減少。  
f) : 対照群に比べ約 11~78 % 減少。 g) : 対照群に比べ約 10~83 % 減少。  
h) : 血小板数は雄で対照群に比べ約 19 % 増加、雌で対照群に比べ約 17 % 増加、  
白血球数は雄で対照群に比べ約 31 % 増加、雌で対照群に比べ約 57 % 増加、  
リンパ球は雄で対照群に比べ約 30 % 増加、雌で対照群に比べ約 62.5 % 増加した。

表ニ一 10 トコン流エキスのラット4週間反復投与毒性試験成績(続き)

投与量(mL/kg/日) トコンシロップ換算量	対照群	無処置群	0.00625 (0.089)	0.0125 (0.179)	0.025 (0.357)	0.05 (0.714)	0.1 (1.429)
動物数 <sup>a)</sup>	♂16 ♀16	♂16 ♀16	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂16 ♀16	♂16 ♀16
死亡数 (死亡日)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	♂16 ♀16 (16~26日) (20~27日)
剖検所見	-	-	-	-	-	-	(死亡例) 削瘦(♂11 ♀13)、食道の拡張(♂3 ♀4)、前胃粘膜の白色隆起部(♂1 ♀6)及び出血(♀1)、腺胃粘膜の出血(♂9 ♀1)及び赤色斑(♂10 ♀2)、空腸粘膜の出血(♂2)及び赤色斑(♂1)、回腸粘膜の出血(♂2)及び赤色斑(♂1)、盲腸の萎縮(♂1 ♀4)及び粘膜の赤色斑(♂8)、結腸の膨満(♂2)及び粘膜の赤色斑(♂4)、胸腺の萎縮(♂15 ♀13)、副腎の腫大(♂12 ♀1)、脾臓の萎縮(♂14 ♀10) (生存例) 削瘦(♂1 ♀3)、食道の拡張(♀2)、腺胃粘膜の出血(♀1)、大腸の異常内容物(♂1 ♀)、副腎の腫大(♂1 ♀3)、胸腺の萎縮(♀3)
組織所見	-	-	-	-	-	-	(死亡例) 食道粘膜の過角化症(♂5 ♀3)、前胃粘膜の過角化症(♂3 ♀2)、空腸粘膜上皮の変性(♂1)及び壊死(♂2)、回腸粘膜の鬱血(♂1)、出血(♂2 ♀1)及び上皮の萎縮(♂1 ♀1)、盲腸粘膜上皮の萎縮(♂3 ♀1)、鬱血(♂1)及び出血(♂1)、結腸粘膜上皮の萎縮(♂3 ♀1)、変性(♀1)、杯細胞減少(♂1)、粘膜の出血(♂2)、鬱血(♂1)及び粘膜上皮の壊死(♂1)、直腸粘膜上皮の萎縮(♂2 ♀1)、杯細胞減少(♂4 ♀3)及び粘膜の出血(♂2)、胸腺の萎縮(♂4 ♀3)、副腎束状帯の肥大(♂2 ♀2)、脾臓白脾髄の萎縮(♂6 ♀3)及びヘモジデリン沈着(♂2 ♀3) (生存例) 食道粘膜の過角化症(♂1 ♀3)、前胃粘膜の過角化症(♂1 ♀3)、盲腸粘膜上皮の萎縮(♂1)、結腸粘膜上皮の杯細胞減少(♂1)、直腸粘膜上皮の杯細胞減少(♂1)、胸腺の萎縮(♀3)及び皮質のリンパ球減少(♂1)、副腎束状帯の肥大(♂1 ♀2)、脾臓白脾髄の萎縮(♂1 ♀1)及びヘモジデリン沈着(♀3)
回復性試験 (4週間)	一般状態及び血液学的検査で認められた変化は4週間の休薬ですべて回復した。また、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び組織所見において、特記すべき所見は認められなかった。						実施せず
無毒性量	0.0125 (トコンシロップ換算量: 0.179) mL/kg/日						

- : 特記すべき所見なし。

a) : 対照群、無処置群及び0.05 mL/kg投与群については、回復性試験用の6匹を含む。

(2) 幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験

7 日齢の雌雄 Crj : CD (SD) ラットを用い、トコン流エキスの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。予備試験 (0.003、0.01 及び 0.03 mL/kg、経口、2 週間) の結果、0.01 及び 0.03 mL/kg で死亡例が認められたことから、本試験の投与量は、投与期間が 2 倍になることを考慮して、最高用量を 0.003 (0.043\*) mL/kg とし、公比約 3 で 0.001 (0.014) mL/kg 及び 0.0003 (0.004) mL/kg を設定した (表ニ-11)。

その結果、投与期間及び回復性試験期間を通じて、全群で死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においても、特記すべき所見は認められなかった。

以上の結果から、幼若ラットの 4 週間反復投与におけるトコン流エキスの無毒性量は 0.003 (0.043) mL/kg/日以上と判断した。

\* : ( ) 内は、トコンロップ<sup>®</sup> の換算量を示す。

トコンロップ<sup>®</sup> の 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンロップ<sup>®</sup> 量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニ-11 トコン流エキスの幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験成績

使用動物	ラット (SPF)、Crj : CD (SD)、7 日齢 (雌雄 : 11~15g)							
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による 1000 倍希釈液を 1 日 1 回、週 7 回で 4 週間、強制経口投与した。対照群は、注射用水中にエタノール 30% 及び希塩酸 12% を含有する溶液を注射用水で 1000 倍希釈したものを強制経口投与した。また、エタノール及び塩酸の影響の有無を確認するため、無処置群を設定した。							
投与量 (mL/kg/日) (トコンロップ <sup>®</sup> 換算量)	対照群		無処置群		0.0003 (0.004)	0.001 (0.014)	0.003 (0.043)	
動物数	♂10	♀10	♂15 <sup>a)</sup>	♀15 <sup>a)</sup>	♂10	♀10	♂15 <sup>a)</sup>	♀15 <sup>a)</sup>
一般状態	—		—		—	—	—	—
体重	—		—		—	—	—	—
摂餌量	—		—		—	—	—	—
尿検査	—		—		—	—	—	—
眼科学的検査	—		—		—	—	—	—
血液学的検査	—		—		—	—	—	—
血液化学的検査	—		—		—	—	—	—
器官重量	—		—		—	—	—	—
剖検所見	—		—		—	—	—	—
組織所見	—		—		—	—	—	—
回復性試験 (4 週間)	一般状態、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検所見及び組織所見で特記すべき所見は認められなかった。							
無毒性量	0.003 (トコンロップ <sup>®</sup> 換算量 : 0.043) mL/kg/日以上							

— : 特記すべき所見なし。

a) : 回復性試験用の 5 匹を含む。

### (3) イヌ 4 週間反復投与毒性試験

7~9 ヶ月齢の雌雄ビーグルを用い、トコン流エキスの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。予備試験 (0.01、0.03 及び 0.1 mL/kg、経口、2 週間) の結果、0.03 及び 0.1 mL/kg で消化管障害などから死亡例が認められ、0.01 mL/kg では何ら毒性変化は認められず、無毒性量は 0.01 mL/kg と結論づけられたことから、本試験の投与量は、投与期間が 2 倍になることを考慮して、最高用量を 0.01(0.143\*) mL/kg とし、公比約 3 で 0.003(0.043) mL/kg 及び 0.001(0.014) mL/kg を設定した (表ニ-12)。

その結果、投与期間及び回復性試験期間を通じて、全群で死亡例は認められなかった。

一般状態では、0.01(0.143) mL/kg に嘔吐と流涎が認められた。これらの症状はトコン流エキスの催吐作用と局所刺激性に起因しているものと考えられたが、その発現頻度は低く、全身性の変化を伴わないこと、病理組織学的検査でも消化管に対する影響は認められないことから毒性学的意義は少ないものと判断した。また、0.003(0.043) mL/kg 及び 0.01(0.143) mL/kg の回復性試験期間でも嘔吐が認められたが、対照群及び無処置群でも嘔吐が認められていることから、トコン流エキス又は溶媒との関係は明確ではなく偶発的变化と判断した。

体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、筋電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においては、投与期間及び回復性試験期間を通じて、特記すべき所見は認められなかった。

セファエリンの血漿中濃度は、0.001(0.014) mL/kg では、雌雄共に初回及び最終投与後採血のいずれの測定時間においても検出限界以下であった。0.003(0.043) mL/kg では、雄の初回及び最終投与後採血でいずれも投与後 0.8 時間、雌の初回投与後採血で投与後 2.2 時間、最終投与後採血で投与後 1.3 時間に  $t_{max}$  に到達した。0.01(0.143) mL/kg では、雄の初回及び最終投与後採血でいずれも投与後 0.6 時間、雌の初回投与後採血で投与後 0.7 時間、最終投与後採血で投与後 1.4 時間に  $t_{max}$  に到達した。エメチンの血漿中濃度は、雌雄共に初回及び最終投与後採血のいずれの測定時間においても検出限界以下であった。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した (表ニ-13)。

以上の結果から、イヌの 4 週間反復投与におけるトコン流エキスの無毒性量は 0.01(0.143) mL/kg/日以上と判断した。

\* : ( ) 内は、トコンロップの換算量を示す。

トコンロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニー 1 2 トコン流エキスのイヌ 4 週間反復投与毒性試験成績

使用動物	ビーグル、7~9 ヶ月齢 (雄: 8.9~13.2kg、雌: 9.3~11.6kg)					
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による 1000 倍希釈液を 1 日 1 回、週 7 回で 4 週間、強制経口投与した。対照群は、注射用水中にエタノール 30% 及び塩酸 12% を含有する溶液を注射用水で 1000 倍希釈したものを強制経口投与した。また、エタノール及び塩酸の影響の有無を確認するため、無処置群を設定した。					
投与量 (mL/kg/日) (トコンシロップ換算量)	対照群	無処置群	0.001 (0.014)	0.003 (0.043)	0.01 (0.143)	
動物数	♂3 ♀3	♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>	
一般状態	嘔吐 (♂23 日)	嘔吐 (♂23 日)	—	嘔吐 (♂7、8、22 日、 ♀0、19 日)	嘔吐(♂0~8、11、12、17~24 日、 ♀0~1、4~8、12、16、19、22~24 日)、 流涎(♂6~9、14、24、27 日、♀6~12、27 日)	
体重	—	—	—	—	—	
摂餌量	—	—	—	—	—	
摂水量	—	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	—	
眼科学的検査	—	—	—	—	—	
心電図検査	—	—	—	—	—	
筋電図検査	—	—	—	—	—	
血液学的検査	—	—	—	—	—	
血液化学的検査	—	—	—	—	—	
器官重量	—	—	—	—	—	
剖検所見	—	—	—	—	—	
組織所見	—	—	—	—	—	
回復性試験 (4 週間)	一般状態で嘔吐 (0.01 mL/kg の♂回復 5 日、♀回復 7、18 日) が認められた。体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、筋電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検所見及び組織所見で特記すべき所見は認められなかった。					
無毒性量	0.01 (トコンシロップ換算量: 0.143) mL/kg/日以上					

—: 特記すべき所見なし。 a): 回復性試験用の 2 匹を含む。

表ニー 1 3 トコン流エキスのイヌ 4 週間反復投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物	ビーグル、7~9 ヶ月齢 (雄: 8.9~13.2kg、雌: 9.3~11.6kg)					
測定方法	投与開始前、初回及び最終投与日の投与後 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間に外頸静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLC システムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各個体の血漿中セファエリン及びエメチンの濃度から最高血漿中濃度 (C <sub>max</sub> ) 及びその到達時間 (t <sub>max</sub> ) を求めた。また、台形法により最終測定時点 (t) までの血漿中濃度時間曲線下面積 [AUC <sub>(0-t)</sub> ] を算出した。					
投与量 (mL/kg/日) (トコンシロップ換算量)	0.001 (0.014)		0.003 (0.043)		0.01 (0.143)	
動物数	♂3 ♀3		♂3 ♀3		♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>	
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (ng/mL)	day 0 <sup>c)</sup>	N.C. (♂・♀)	♂ 24.43 ♀ 22.06±5.54	♂ 42.08±20.33 ♀ 53.17±21.53
			day 27	N.C. (♂・♀)	♂ 31.74±21.05 ♀ 30.82	♂ 96.02±50.71 ♀ 70.73±23.31
		T <sub>max</sub> (h)	day 0	N.C. (♂・♀)	♂ 0.8 ♀ 2.2	♂ 0.6 ♀ 0.7
			day 27	N.C. (♂・♀)	♂ 0.8 ♀ 1.3	♂ 0.6 ♀ 1.4
		AUC <sub>(0-t)</sub> <sup>b)</sup> (ng・h/mL)	day 0	N.C. (♂・♀)	♂ 34.4 (0-2h) ♀ d)	♂ 242.9±83.4 (0-8h) ♀ 241.6±101.6 (0-8h)
			day 27	N.C. (♂・♀)	♂ 179.8 (0-8h) ♀ 187.4 (0-8h)	♂ 1244.3±488.1 (0-24h) ♀ 923.4±297.6 (0-24h)
	エメチン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	day 0	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)
			day 27	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)
		t <sub>max</sub> (h)	day 0	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)
			day 27	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)
		AUC <sub>(0-t)</sub> (ng・h/mL)	day 0	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)
			day 27	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)	N.C. (♂・♀)

a): 回復性試験用の 2 匹を含む。 b): 測定値が 2 例の場合は平均値のみ、3 例以上の場合は平均値±S.D. で表示した。  
c): 初回投与日を投与後 0 日 (day 0) と起算した。 d): 測定値が 1 例のため、計算せず。  
N.C.: すべての測定時点で定量限界 (10 ng/mL) 以下のため、計算せず。

#### (4) 幼若イヌ 4 週間反復投与毒性試験

3 週齢の雌雄ビーグルを用い、トコン流エキスの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。予備試験 (0.01、0.03 及び 0.1 mL/kg、経口、2 週間) の結果、0.1 mL/kg で死亡例が、0.03 mL/kg で起立困難及び食欲低下などの症状が認められ、無毒性量は 0.01 mL/kg と結論づけられたことから、本試験の投与量は、投与期間が 2 倍になることを考慮して、最高用量を 0.01 (0.143\*) mL/kg とし、公比約 3 で 0.003 (0.043) mL/kg 及び 0.001 (0.014) mL/kg を設定した (表ニ-14)。

その結果、投与期間及び回復性試験期間を通じて、全群で死亡例は認められなかった。

一般状態観察では、0.001 (0.014)、0.003 (0.043) 及び 0.01 (0.143) mL/kg に嘔吐が認められたが、本被験物質の催吐作用と局所刺激性に起因しているものと考えられ、その発現頻度は低く、全身性の変化を伴わないこと、病理組織学的検査でも消化管に対する影響は認められないことから毒性学的意義は少ないものと判断した。

体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、筋電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においては、投与期間及び回復性試験期間を通じて、特記すべき所見は認められなかった。

セファエリンの血漿中濃度は、0.001 (0.014) mL/kg では、雄の初回投与後採血で投与後 1.0 時間に  $t_{max}$  に到達したが、最終投与後採血ではいずれの測定時間においても検出限界以下であった。雌の初回及び最終投与後採血ではいずれの測定時間においても検出限界以下であった。0.003 (0.043) mL/kg では、雌雄共に初回投与後採血では投与後 1.3 時間で  $t_{max}$  に到達し、最終投与後採血では、雄で投与後 1.0 時間、雌で投与後 3.0 時間に  $t_{max}$  に到達した。0.01 (0.143) mL/kg では、雄の初回投与後採血で投与後 1.2 時間、最終投与後採血で投与後 2.2 時間に  $t_{max}$  に到達し、雌の初回投与後採血で投与後 1.0 時間、最終投与後採血で投与後 3.0 時間に  $t_{max}$  に到達した。エメチンの血漿中濃度は、雌雄共に初回及び最終投与後採血のいずれの測定時間においても検出限界以下であった。以上のことから、本試験がトコン流エキスの曝露条件下で実施されたものと判断した (表ニ-15)。

以上の結果から、幼若イヌの 4 週間反復投与におけるトコン流エキスの無毒性量は 0.01 (0.143) mL/kg/日以上と判断した。

\* : ( ) 内は、トコンロップの換算量を示す。

トコンロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから、

$$\text{トコンロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表二-14 トコン流エキスの幼若イヌ4週間反復投与毒性試験成績

使用動物	ビーグル、3週齢（雄：0.62~1.53kg、雌：0.63~1.49kg）				
投与物質・方法	トコン流エキスの注射用水による1000倍希釈液を1日1回、週7回で4週間、強制経口投与した。対照群は、注射用水中にエタノール30%及び希塩酸12%を含有する溶液を注射用水で1000倍希釈したものを強制経口投与した。また、エタノール及び希塩酸の影響の有無を確認するため、無処置群を設定した。				
投与量 (mL/kg/日) (トコンシロップ換算量)	対照群	無処置群	0.001 (0.014)	0.003 (0.043)	0.01 (0.143)
動物数	♂3 ♀3	♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>
一般状態	-	-	嘔吐 (♀6、27日)	嘔吐(♂20、27日、 ♀2~3、7、9日)	嘔吐(♂0~3、6、9、20 ~21日、♀6~9、20日)
体重	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-
摂水量	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-
筋電図検査	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-
組織所見	-	-	-	-	-
回復性試験(4週間)	一般状態の嘔吐は、4週間の休薬ですべて回復した。体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、筋電図検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検所見及び組織所見で特記すべき所見は認められなかった。				
無毒性量	0.01(トコンシロップ換算量：0.143) mL/kg/日以上				

-：特記すべき所見なし。

a)：回復性試験用の2匹を含む。

表二-15 トコン流エキスの幼若イヌ4週間反復投与毒性試験における血漿中セファエリン及びエメチン濃度

使用動物	ビーグル、3週齢（雄：0.62~1.53kg、雌：0.63~1.49kg）					
測定方法	投与開始前、初回及び最終投与日の投与後1、2、4、8及び24時間に外頸静脈より採血し、遠心分離により血漿を分取後、HPLCシステムを用いセファエリン及びエメチンの濃度を算出した。薬物速度論的パラメータとして、各個体の血漿中セファエリン及びエメチンの濃度から最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )及びその到達時間(t <sub>max</sub> )を求めた。また、台形法により最終測定時点(t)までの血漿中濃度時間曲線下面積[AUC <sub>(0-t)</sub> ]を算出した。					
投与量 (mL/kg/日) (トコンシロップ換算量)	0.001 (0.014)		0.003 (0.043)		0.01 (0.143)	
動物数	♂3 ♀3		♂3 ♀3		♂5 <sup>a)</sup> ♀5 <sup>a)</sup>	
血漿中薬物濃度	セファエリン	C <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (ng/mL)	day 0 <sup>c)</sup>	♂ 14.48±2.28 ♀ N.C.	♂ 28.20±15.17 ♀ 27.04±11.23	♂ 74.97±22.97 ♀ 84.53±29.94
			day 27	N.C. (♂・♀)		♂ 20.53±1.25 ♀ 19.09±4.43
		t <sub>max</sub> (h)	day 0	♂ 1.0 ♀ N.C.	♂ 1.3 ♀ 1.3	♂ 1.2 ♀ 1.0
			day 27	N.C. (♂・♀)		♂ 1.0 ♀ 3.0
		AUC <sub>(0-t)</sub> <sup>b)</sup> (ng・h/mL)	day 0	♂ 18.8(0-2h) ♀ N.C.	♂ 170.1(0-8h) ♀ 190.4(0-8h)	♂ 831.5±209.6(0-24h) ♀ 924.5±229.0(0-24h)
			day 27	N.C. (♂・♀)		♂ 121.9±11.2(0-8h) ♀ 122.1±27.9(0-8h)
	エメチン	C <sub>max</sub> (ng/mL)	day 0	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)
			day 27	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)
		t <sub>max</sub> (h)	day 0	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)
			day 27	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)
	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng・h/mL)	day 0	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)	
			day 27	N.C. (♂・♀)		N.C. (♂・♀)

a)：回復性試験用の2匹を含む。

b)：測定値が2例の場合は平均値のみ、3例以上の場合は平均値±S.D.で表示した。

c)：初回投与日を投与後0日(day 0)と起算した。

N.C.：すべての測定時点で定量限界(10 ng/mL)以下のため、計算せず。

### 3. 遺伝毒性

#### (1) 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌の TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及び大腸菌の WP2uvrA 株を用い、トコン流エキスの復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験の結果、菌の生育阻害は 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  でも認められなかったため、本試験の用量は、313 (4.47\*)、625 (8.92)、1250 (17.84)、2500 (35.68)、5000 (71.36)  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を設定した。

用量設定試験及び本試験の結果、復帰変異コロニー数の増加は代謝活性化の有無に関わらず、いずれの用量においても認められず、陰性と判定した。陽性対照群ではいずれも陽性であった (表二-16、17)。なお、用量設定試験及び本試験の結果を合わせて試験の再現性を確認した。

\* : ( ) 内は、トコンロップの換算量を示す。

トコンロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有し、比重は 1.001 であることから  
 $\text{トコンロップ量} (\mu\text{L}/\text{plate}) = \text{トコン流エキス量} / 1.001 \times 30 / 2.1 / 1000$

表二-16 トコン流エキスの細菌を用いる復帰突然変異試験 (用量設定試験) 成績

試験方法		プレインキュベーション法						
代謝活性化	試験群構成	用量 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) (トコンロップ換算量)	復帰変異コロニー数/ $\text{plate}^{\text{a)}$					
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
無	陰性対照 <sup>b)</sup>	0	155	11	12	21	6	
	トコン流エキス	61.7 (0.88 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	129	9	12	22	3	
		185 (2.64 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	143	6	14	31	3	
		556 (7.94 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	139	9	13	25	4	
		1667 (23.79 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	137	7	12	25	8	
		5000 (71.36 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	148	8	12	33	3	
	溶剤対照 <sup>c)</sup>	0	137	10	11	21	5	
	陽性対照	AF2	0.01	1015	N.T.	267	N.T.	N.T.
			0.1	N.T.	N.T.	N.T.	360	N.T.
		NaN <sub>3</sub>	0.5	N.T.	268	N.T.	N.T.	N.T.
9AA			80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1314
有	陰性対照 <sup>b)</sup>	0	147	13	15	37	8	
	トコン流エキス	61.7 (0.88 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	147	12	16	39	5	
		185 (2.64 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	129	12	21	43	7	
		556 (7.94 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	153	13	11	44	8	
		1667 (23.79 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	134	12	15	47	9	
		5000 (71.36 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	136	13	20	43	9	
	溶剤対照 <sup>c)</sup>	0	152	12	19	37	5	
	陽性対照	2AA	0.5	N.T.	N.T.	N.T.	387	N.T.
			1	607	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
			2	N.T.	176	N.T.	N.T.	112
10			N.T.	N.T.	784	N.T.	N.T.	

a) : 2 枚のプレート平均。

b) : 注射用水

c) : 日局エタノール [約 30 % (v/v)] 及び日局希塩酸 [約 12 % (v/v)] を含有する注射用水。

AF2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

9AA : 9-aminoacridine、2AA : 2-aminoanthracene

N.T. : 実施せず。



表ニ一 17 トコン流エキスの細菌を用いる復帰突然変異試験成績

試験方法		プレインキュベーション法						
代謝活性化	試験群構成	用量( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) (トコンソップ <sup>®</sup> 換算量)	復帰変異コロニー数/ $\text{plate}^{\text{a)}$					
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
無	陰性対照 <sup>b)</sup>	0	157	10	19	30	5	
	トコン流エキス	313(4.47 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	145	8	14	32	5	
		625(8.92 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	173	8	15	25	4	
		1250(17.84 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	162	11	13	26	4	
		2500(35.68 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	150	6	13	29	4	
		5000(71.36 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	145	8	12	19	4	
	溶剤対照 <sup>c)</sup>	0	156	9	15	24	6	
	陽性対照	AF2	0.01	1097	N.T.	315	N.T.	N.T.
			0.1	N.T.	N.T.	N.T.	489	N.T.
		NaN <sub>3</sub>	0.5	N.T.	268	N.T.	N.T.	N.T.
9AA		80	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1237	
有	陰性対照 <sup>b)</sup>	0	194	15	23	47	9	
	トコン流エキス	313(4.47 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	207	11	20	40	6	
		625(8.92 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	200	12	18	42	8	
		1250(17.84 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	190	9	15	46	9	
		2500(35.68 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	187	12	18	42	6	
		5000(71.36 $\mu\text{L}/\text{plate}$ )	204	13	12	50	9	
	溶剤対照 <sup>c)</sup>	0	170	18	15	46	11	
	陽性対照	2AA	0.5	N.T.	N.T.	N.T.	314	N.T.
			1	663	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
			2	N.T.	197	N.T.	N.T.	137
10			N.T.	N.T.	870	N.T.	N.T.	

a) : 2枚のプレートの平均。

b) : 注射用水

c) : 日局エタノール[約 30 % (v/v)]及び日局希塩酸[約 12 % (v/v)]を含有する注射用水。

AF2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

9AA : 9-aminoacridine、2AA : 2-aminoanthracene

N.T. : 実施せず。

(2) 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞を用い、トコン流エキスの染色体異常試験を実施した。細胞増殖を 50 % 以上抑制する濃度を求めた濃度設定試験成績 (表ニ-18、19) より、本試験 (表ニ-20、21) の濃度は、直接法では 0.078 (0.0011\*)、0.156 (0.0022)、0.313 (0.0045)、0.625 (0.0089)、1.25 (0.0178)  $\mu\text{g/mL}$ 、代謝活性化法では 7.813 (0.11)、15.625 (0.22)、31.25 (0.45)、62.5 (0.89)、125 (1.78)  $\mu\text{g/mL}$  を設定した。

その結果、直接法及び代謝活性化法ともに、いずれの濃度においても染色体異常誘発性は認められず、陰性と判定した。一方、陽性対照群ではいずれも陽性であった (表ニ-20、21)。

\* : ( ) 内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有し、比重は 1.001 であることから、  
 $\text{トコンシロップ量} (\mu\text{L/mL}) = \text{トコン流エキス量} / 1.001 \times 30 / 2.1 / 1000$

表ニ-18

トコン流エキスの CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験 (直接法) の濃度設定試験成績

使用細胞	チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株 CHL/IU 細胞		
試験群構成	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) (トコンシロップ換算量)	処理-回復 (h)	細胞増殖率 (%) <sup>a)</sup>
陰性対照 <sup>b)</sup>	0	24-0	100
	0	48-0	100
トコン流エキス	0.313 (0.0045 $\mu\text{L/mL}$ )	24-0	69
	0.625 (0.0089 $\mu\text{L/mL}$ )		61
	1.25 (0.0178 $\mu\text{L/mL}$ )		44
	2.5 (0.0357 $\mu\text{L/mL}$ )		44
	5 (0.0714 $\mu\text{L/mL}$ )		44
	10 (0.1427 $\mu\text{L/mL}$ )		44
	20 (0.2854 $\mu\text{L/mL}$ )		47
	0.156 (0.0022 $\mu\text{L/mL}$ )	48-0	91
	0.313 (0.0045 $\mu\text{L/mL}$ )		66
	0.625 (0.0089 $\mu\text{L/mL}$ )		41
	1.25 (0.0178 $\mu\text{L/mL}$ )		30
	2.5 (0.0357 $\mu\text{L/mL}$ )		36
	5 (0.0714 $\mu\text{L/mL}$ )		39
	10 (0.1427 $\mu\text{L/mL}$ )		35

a) : 陰性対照群はプレート 1 枚の値、トコン流エキス処理群はプレート 2 枚の平均値

b) : 塩酸 (0.01 mol/L) を含有する生理食塩液

表二-19

トコン流エキスの CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験（代謝活性化法）の濃度設定試験成績

使用細胞	チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株 CHL/IU 細胞			
試験群構成	濃度(μg/mL) (トコンシロップ換算量)	代謝活性化	処理-回復 (h)	細胞増殖率 (%) <sup>a)</sup>
陰性対照 <sup>b)</sup>	0	有	6-18	100
	0	無	6-18	100
トコン流エキス	15.625 (0.22 μL/mL)	有	6-18	87
	31.25 (0.45 μL/mL)			81
	62.5 (0.89 μL/mL)			68
	125 (1.78 μL/mL)			43
	250 (3.57 μL/mL)			49
	500 (7.14 μL/mL)			46
	1000 (14.27 μL/mL)			43
	15.625 (0.22 μL/mL)	無	6-18	62
	31.25 (0.45 μL/mL)			49
	62.5 (0.89 μL/mL)			46
	125 (1.78 μL/mL)			43
	250 (3.57 μL/mL)			46
	500 (7.14 μL/mL)			46
	1000 (14.27 μL/mL)			40

a) : 陰性対照群はプレート1枚の値、トコン流エキス処理群はプレート2枚の平均値

b) : 塩酸 (0.01 mol/L) を含有する生理食塩液

表ニ-20 トコン流エキスのCHL/IU細胞を用いる染色体異常試験(直接法)成績

使用細胞		チャイニーズ・ハムスター肺由来CHL/IU細胞				
陽性対照物質		Mitomycin C				
試験群構成	濃度(μg/mL) (トコンシロップ換算量)	処理-回復 (h)	観察細胞数	総異常細胞出現頻度(%)		
				構造異常(%)		数的異常 (%)
				+Gap	-Gap	
陰性対照 <sup>a)</sup>	0	24-0	200	2.5	1.0	2.5
	0	48-0	200	1.5	0.5	1.5
トコン流エキス	0.156(0.0022 μL/mL)	24-0	200	2.0	1.5	2.0
	0.313(0.0045 μL/mL)			1.5	1.0	1.5
	0.625(0.0089 μL/mL)			1.0	1.0	2.0
	1.25(0.0178 μL/mL)			0.5	0.5	2.0
	0.078(0.0011 μL/mL)	48-0	200	0.5	0.5	1.0
	0.156(0.0022 μL/mL)			2.0	1.5	1.0
	0.313(0.0045 μL/mL)			1.0	0.5	2.5
	0.625(0.0089 μL/mL)			3.0	2.5	2.0
陽性対照	0.05	24-0	200	77.0	76.0	1.0
	0.05	48-0	200	95.0	94.5	0.5
溶剤対照 <sup>b)</sup>	1.25	24-0	200	0.0	0.0	2.0
	0.625	48-0	200	1.0	0.5	1.0

a) : 塩酸(0.01 mol/L)を含有する生理食塩液。

b) : 日局エタノール[約30%(v/v)]及び日局希塩酸[約12%(v/v)]を含有する注射用水。

+Gap : Gapを有する細胞を含む。

-Gap : Gapを有する細胞を含まない。

表ニ-21 トコン流エキスのCHL/IU細胞を用いる染色体異常試験(代謝活性化法)成績

使用細胞		チャイニーズ・ハムスター肺由来CHL/IU細胞					
陽性対照物質		Cyclophosphamide					
試験群構成	濃度(μg/mL) (トコンシロップ換算量)	代謝 活性化	処理- 回復(h)	観察細胞 数	総異常細胞出現頻度(%)		
					構造異常(%)		数的異常 (%)
				+Gap	-Gap		
陰性対照 <sup>a)</sup>	0	有	6-18	200	0.0	0.0	1.5
	0	無	6-18	200	3.0	1.0	3.0
トコン流 エキス	15.625(0.22 μL/mL)	有	6-18	200	3.0	2.5	1.0
	31.25(0.45 μL/mL)				1.5	1.5	1.5
	62.5(0.89 μL/mL)				4.5	4.5	1.5
	125(1.78 μL/mL)				1.5	1.5	2.0
	7.813(0.11 μL/mL)	無	6-18	200	4.5	4.5	0.0
	15.625(0.22 μL/mL)				4.0	4.0	1.5
	31.25(0.45 μL/mL)				3.5	3.0	2.0
	62.5(0.89 μL/mL)				4.0	3.5	2.0
陽性対照	10	有	6-18	200	19.5	18.5	1.0
	10	無	6-18	200	2.5	1.0	0.5
溶剤対照 <sup>b)</sup>	125	有	6-18	200	0.5	0.5	2.5
	62.5	無	6-18	200	3.5	2.5	3.0

a) : 塩酸(0.01 mol/L)を含有する生理食塩液

b) : 日局エタノール[約30%(v/v)]及び日局希塩酸[約12%(v/v)]を含有する注射用水

+Gap : Gapを有する細胞を含む。

-Gap : Gapを有する細胞を含まない。

### (3) マウスにおける小核試験

8週齢のCrj:CD-1 (ICR) 雄マウスを用い、トコン流エキスの小核試験を実施した。

トコン流エキス投与群、陰性対照群及び溶剤対照群は経口投与とし、予備試験の結果から、本試験の投与量は、毒性徴候として骨髓造血機能抑制が認められた1(14.29\*) mL/kg/日を最高用量とし、以下公比2で0.5(7.14)、0.25(3.57) mL/kg/日を設定した。また、陽性対照投与群の投与量は2 mg/kgとし、単回腹腔内投与で実施した。

その結果、トコン流エキス投与群において小核誘発性は認められず、陰性と判定した。また、陰性対照群及び溶剤対照群でも陰性であった。一方、陽性対照群では陽性であった(表ニ-22)。

\* : ( ) 内は、トコンシロップの換算量を示す。

トコンシロップの30 mL中にトコン流エキスを2.1 mL含有していることから、

$$\text{トコンシロップ量} = \text{トコン流エキス量} \times 30 / 2.1$$

表ニ-22 トコン流エキスのマウスを用いる小核試験成績

動物種・系統・週齢・性		マウス、Crj:CD-1(ICR)、8週齢、雄						
使用動物数		55匹						
投与経路		トコン流エキス、陰性対照及び溶剤対照群は経口投与、陽性対照群は腹腔内投与						
投与回数		トコン流エキス、陰性対照及び溶剤対照群は2回、陽性対照群は1回						
標本染色方法		アクリジン・オレンジ蛍光染色法						
陽性対照物質		Mitomycin C						
標本作製時期		最終投与後24時間及び48時間						
試験群構成		陰性対照 <sup>a)</sup>	陽性対照	溶剤対照 <sup>b)</sup>	トコン流エキス			
投与用量(mL/kg/day) (トコンシロップ換算量)		0	2 <sup>c)</sup>	0	0.25 (3.57)	0.5 (7.14)	1.0 (14.29)	
試験成績	小核を有する多染性赤血球出現頻度(%) <sup>d)</sup>	24 h	0.16±0.11	5.56±1.22*	0.16±0.09	0.12±0.08	0.20±0.07	0.18±0.13
		48 h	0.14±0.05	/	0.12±0.11	0.16±0.05	0.12±0.13	0.18±0.22
	全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度(%) <sup>d)</sup>	24 h	59.7±3.56	41.5±3.26 <sup>#</sup>	58.7±3.13	58.5±2.37	59.2±2.02	50.9±2.70 <sup>#</sup>
		48 h	59.8±2.11	/	59.3±2.97	57.9±2.27	59.3±1.68	46.0±12.13 <sup>#</sup>

a) : 注射用水

b) : 日局エタノール[約30% (v/v)]及び日局希塩酸[約12% (v/v)]を含有する注射用水。

c) : mg/kg (単回腹腔内投与)

d) : 平均値±S.D.

\* : 陰性対照群に対して、 $p < 0.05$  (Kastenbaum & Bowman法)

# : 陰性対照群に対して、 $p < 0.05$  (t検定)

## ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける薬理試験	93
総括	93
(1) トコンシロップと USP トコンシロップの催吐作用の比較	94
(2) 嘔吐発現機序の検討	96
2. 一般薬理試験	100
総括	100
(1) トコン流エキスの一般薬理作用	100

ホ. 薬理作用の項の略号一覧表

略号 (略称)	内 容
USP トコンシロップ	USP* 23 Ipecac Syrup
5-HT	セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン)
5-HT <sub>3</sub> 受容体	セロトニンタイプ 3 受容体
EC 細胞	腸クロム親和性細胞

\* : The United States Pharmacopoeia (アメリカ薬局方)

## ホ. 薬理作用

### 1. 効力を裏付ける薬理試験

#### 総 括

##### (1) トコンシロップと USP トコンシロップの催吐作用の比較

トコンシロップ (0.1～1.0 mL/kg、経口) は、イヌにおいて USP トコンシロップ (0.1～1.0 mL/kg、経口) と同程度の催吐作用 (嘔吐回数及び初回嘔吐発現時間) を示した (p. 94)。

##### (2) 嘔吐発現機序の検討

###### 1) セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体の関与

フェレットにおいて、トコンシロップ (0.5 mL/kg、経口) 及びその有効成分であるセファエリン (0.5 mg/kg、経口) 又はエメチン (5.0 mg/kg、経口) 誘発嘔吐は、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬のオンダンセトロン (0.5 mg/kg、経口) の前処置により完全に抑制された (p. 96)。

###### 2) 嘔吐発現機序の推察

トコンシロップの嘔吐発現機序のひとつとして消化管からの経路が推察された。なお、トコンシロップの成分が直接中枢へ作用する経路も考えられている。

嘔吐発現機序において 5-HT<sub>3</sub> 受容体が深く関与していると推察される。 (p. 97)。

注) 使用したセファエリン及びエメチンは、セファエリン二塩酸塩及びエメチン二塩酸塩である。



## 1. 効力を裏付ける薬理試験

### (1) トコンシロップと USP トコンシロップの催吐作用の比較

トコンシロップのイヌにおける催吐作用について、米国で薬毒物等の誤飲事故における初期治療薬(催吐剤)として長い使用経験があり、治療の有効性と安全性が確立されている USP トコンシロップと比較した。

方法：イヌ(ビーグル、雌性、7ヶ月齢以上)を使用した(各群3例)。催吐作用の評価は、食後20分に被験薬物としてトコンシロップ(0.1、0.3、1.0 mL/kg)又はUSP トコンシロップ(0.1、0.3、1.0 mL/kg)を経口投与し、投与後2時間までの嘔吐の回数及び初回嘔吐発現までの時間を測定した。また、被験薬物投与後3、4、6、8、12及び24時間までの嘔吐物の有無についても観察を行った。

成績：トコンシロップの0.1 mL/kg投与群では3例中1例、0.3 mL/kg投与群では3例中2例、1.0 mL/kg投与群では3例中3例が投与後1時間以内(18～45分)に初回嘔吐を示し、嘔吐回数は用量に依存して増加した(図ホ-1、2)。一方、USP トコンシロップについてもトコンシロップと同程度の催吐作用が認められた(図ホ-1、2)。なお、トコンシロップ又はUSP トコンシロップ投与動物のうち、2時間以降にも嘔吐物が認められたのはUSP トコンシロップ0.3 mL/kg投与群の1例のみ(4時間目に嘔吐物を確認)であった。

結論：トコンシロップは、イヌにおいて、USP トコンシロップと同程度の催吐作用を示した。トコンシロップ及びUSP トコンシロップとも2時間以降続く嘔吐の遷延はほとんどなかった。

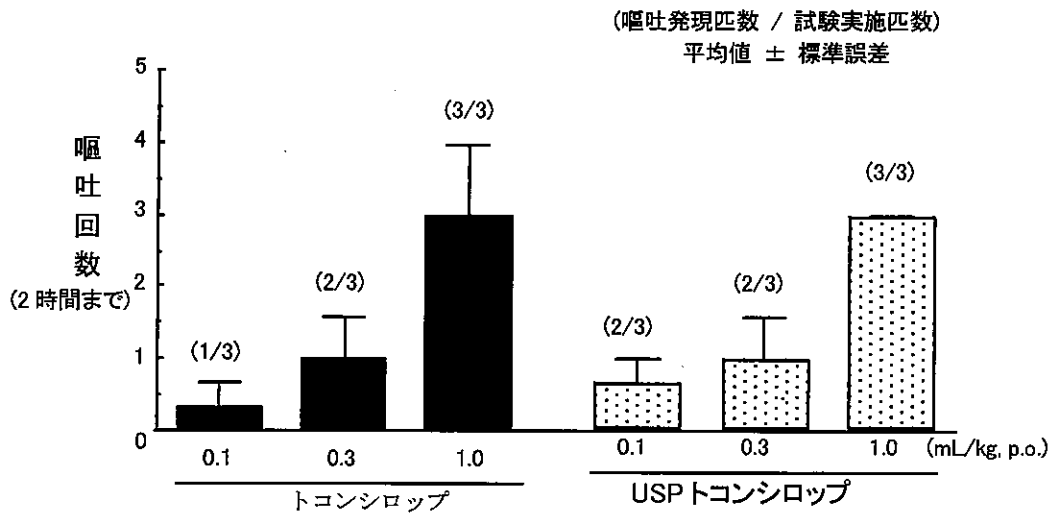


図 ホー1 イヌにおけるトコンシロップ®の催吐作用 (USP トコンシロップとの比較)

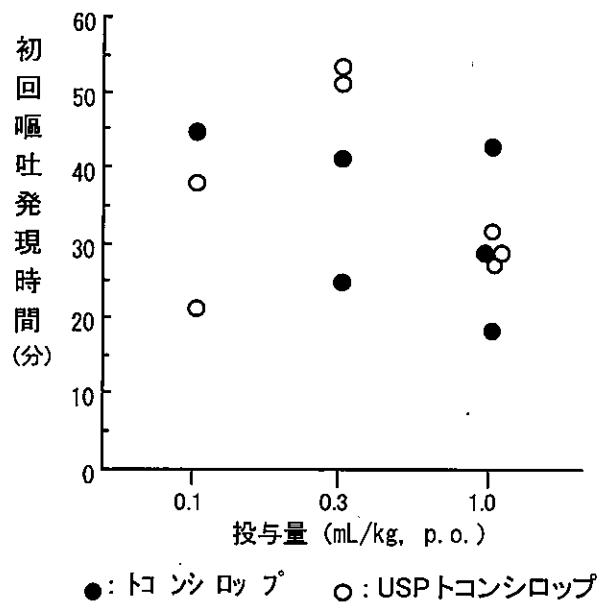


図 ホー2 イヌにおけるトコンシロップ®の初回嘔吐発現時間 (USP トコンシロップとの比較)

## (2) 嘔吐発現機序の検討

### 1) セロトニン 5-HT<sub>3</sub>受容体の関与

種々の嘔吐の発現に 5-HT<sub>3</sub>受容体の関与が知られている。

フェレットを用いて、トコンソップ、セファエリン又はエメチン誘発嘔吐に対する選択的 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬オンダンセトロン<sup>®</sup>の作用を検討した。

方法：雄性フェレットにオンダンセトロン 0.5 mg/kg を経口投与し、60 分後、被験薬物としてトコンソップ (0.5 mL/kg)、セファエリン (0.5 mg/kg) 又はエメチン (5.0 mg/kg) を経口投与した。被験薬物投与から 4 時間までの間、Stables らの方法に準じて空嘔吐 (胃内容物の吐出を伴わない嘔吐様の行動) 及び嘔吐の有無、回数並びに初回発現までの時間を観察記録した。なお、オンダンセトロンは、予備検討結果に基づいてシスプラチン (制癌剤) 誘発嘔吐が完全に抑制される用量を用い、トコンソップ、セファエリン及びエメチンはフェレットで確実に嘔吐が発現される用量を設定した。また、トコンソップの用量は臨床投与量に近似した用量である。

成績：トコンソップ、セファエリン又はエメチンの経口投与により、いずれの群においても全ての動物で嘔吐の発現を認めた。一方、オンダンセトロン (0.5 mg/kg) を被験薬投与の 60 分前に経口投与することにより、トコンソップ、セファエリン又はエメチンにより誘発される空嘔吐及び嘔吐の発現は完全に抑制された (表 ホー1)。

結論：トコンソップの嘔吐発現には 5-HT<sub>3</sub>受容体が関与していることが示唆された。

表 ホー1 フェレットにおける トコンソップ、セファエリン又はエメチン誘発嘔吐に対するオンダンセトロン<sup>®</sup>の作用

実験群 <sup>a)</sup>	動物数 (嘔吐発現匹数/ 試験実施匹数)	嘔吐回数 (回/4 時間) <sup>b)</sup>		初回嘔吐発現時間 (分) <sup>b),c)</sup>	
		空嘔吐	嘔吐	空嘔吐	嘔吐
トコンソップ	4 / 4	35.0 ± 9.8	3.5 ± 1.3	35.3 ± 14.7	38.3 ± 11.0
トコンソップ + オンダンセトロン	0 / 4	0*	0*	—	—
セファエリン	4 / 4	28.8 ± 13.5	2.5 ± 1.0	38.3 ± 7.8	39.3 ± 8.2
セファエリン + オンダンセトロン	0 / 4	0*	0*	—	—
エメチン	4 / 4	24.5 ± 9.1	2.3 ± 1.5	41.8 ± 0.5	47.0 ± 6.5
エメチン + オンダンセトロン	0 / 4	0*	0*	—	—

a)：全ての薬物は経口投与 (投与液量は いずれも 0.5 mL/kg)。

セファエリン：セファエリン二塩酸塩 (0.5 mg/kg)

エメチン：エメチン二塩酸塩 (5.0 mg/kg)

b)：平均値 ± 標準偏差。 オンダンセトロン非投与群に対して\* ; p < 0.05 (Mann-Whitney U test)

c)：観察時間 (4 時間) 内に嘔吐若しくは空嘔吐が発現しなかった動物群の初回嘔吐発現時間は—とした。

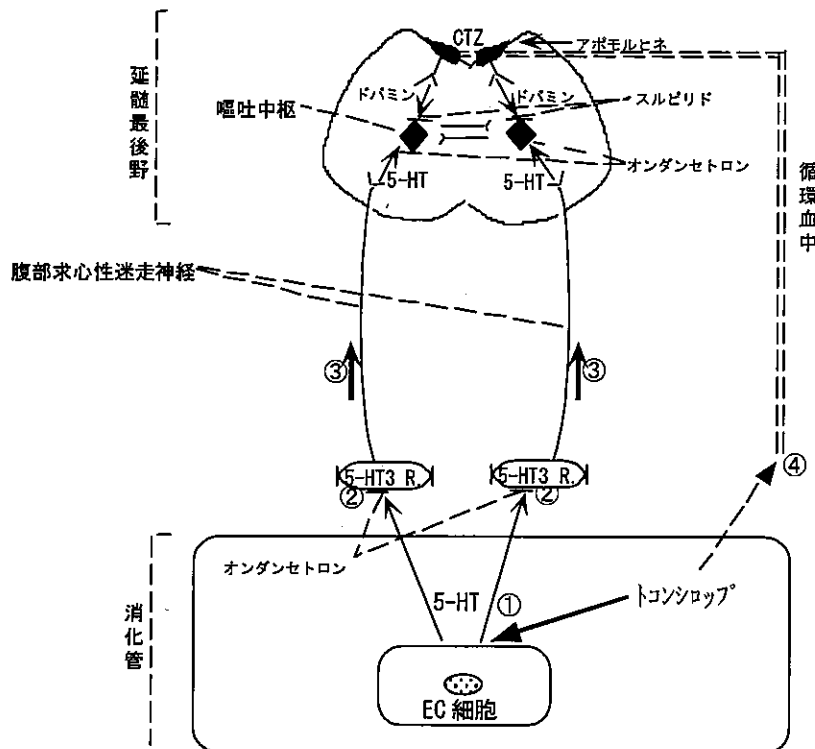
## 2) 嘔吐発現機序の推察

嘔吐の発現に 5-HT が主要な役割を果たすことが知られており<sup>1)</sup>、全身の 5-HT の約 90% は、胃及び腸の粘膜に存在する腸クロム親和性細胞 (EC 細胞) に分布している<sup>2,3)</sup>。シスプラチン (抗癌剤) による嘔吐の場合、EC 細胞からの 5-HT 遊離を引き起こし、遊離した 5-HT が腹部求心性迷走神経末端の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に結合して神経を興奮させ、嘔吐が起こることが知られている<sup>4,5,6)</sup>。

フェレットを用いた研究では、臨床投与量に近似した用量 (0.5 mg/kg) のトコンシロップが腸管部位の 5-HT 濃度を上昇させること、腹部求心性迷走神経活動を上昇させることが報告されている。更に、トコンシロップの有効成分であるセファエリン並びにエメチンは、ラット摘出腸管からの 5-HT 遊離を濃度依存的に増加させることが報告されている<sup>7)</sup>。これらのことから、トコンシロップの嘔吐発現機序のひとつに以下のような末梢性の機序が考えられる。すなわち、トコンシロップは、EC 細胞に作用して 5-HT を遊離させ (図中①)、遊離した 5-HT が腹部求心性迷走神経末端の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に結合して (図中②) 神経活動を上昇させ、この興奮が嘔吐中枢へと伝わり (図中③)、嘔吐が発現すると推測される。

一方、消化管からの経路以外に血中へ吸収されたトコンシロップの有効成分が直接中枢へ作用する経路 (図ホ-3 ④) も推測されている<sup>9,10)</sup>。

トコンシロップによる嘔吐がオンダンセトロンにより完全に抑制されたことから、これらの機序において 5-HT<sub>3</sub> 受容体が深く関与していることが推察される。なお、トコンシロップによる嘔吐は、中枢性嘔吐の代表的モデルであるアポモルヒネ誘発嘔吐を抑制する用量のドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (スルピリド) 前投与ではわずかに抑制されただけであった。



図ホ-3 トコンシロップによる嘔吐発現機序の想定図

CTZ: 化学受容体引金帯    5-HT: セロトニン    5-HT<sub>3</sub>R: 5-HT<sub>3</sub> 受容体  
EC 細胞: 腸クロム親和性細胞

【引用文献】

- 1) Andrews PLR et al: Trends Pharmac Sci 9, 334-341 (1988)
- 2) Erspamer V and Asero B : Nature 169, 800-801 (1952)
- 3) Bertaccini G: J Physiol 153, 239-249 (1960)
- 4) Schworer H et al: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344, 143-149 (1991)
- 5) Milano S et al: Clin Auto Res 1, 275-280 (1991)
- 6) Endo T et al: Biogenic Amines 9, 479-489 (1993)
- 7) Endo T et al: J Pharmacol 79, 200 (1999)
- 8) Endo T et al: Biogenic Amines 9, 163-175 (1992)
- 9) Borison HL and Wang SC: Pharmacological Review 5, 193-230 (1953)
- 10) Weaver JE and Griffith JF: Toxicol Appl Pharmacol 14, 214-220 (1969)

(参考1) トソロップ®の主成分(セファエリン, エメチン)の催吐作用に関する報告

トソロップ®は、催吐作用を有する2種のアлкаロイド成分(セファエリン、エメチン)を含有する。下記の研究報告から、セファエリンはエメチンに比べ催吐作用が約2倍強いと推測される。

セファエリンとエメチンの催吐作用に関する報告

使用動物	成績	引用論文
ネコ	セファエリン(2~4mg/cat)またはエメチン(4~12mg/cat)を経口投与した。エメチンで嘔吐を起こさせるためにはセファエリンよりも2倍多い用量が必要であった。	1
イヌ	セファエリンまたはエメチンを経口投与した。セファエリンならびにエメチンの最少嘔吐発現量は、それぞれ、0.5 mg/kg ならびに1.0 mg/kg であった。	2

<引用文献>

- 1) Walters AL: J Pharm Exptl Therap 10, 185-197 (1917-1918)
- 2) Randomski JL: Pharmacol Exp Ther 104, 421, (1952)

(参考2)

(1) EC細胞からの5-HT遊離と5-HT<sub>4</sub>受容体

トコンシロップは消化管のEC細胞から5-HTを遊離させると考えられる( p.97 嘔吐発現機序の推察)。EC細胞上には種々の受容体(5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, ドパミン, タキキニン, ニコチン, ムスカリン及びアドレナリン受容体など)が存在し、5-HT遊離に関与しているといわれている<sup>1), 2)</sup>。

上述の種々の受容体に対するbinding assayの基礎検討において、セファエリン、エメチンは5-HT<sub>4</sub>受容体にのみ選択的に結合した<sup>3)</sup>。5-HT<sub>4</sub>受容体に対するセファエリン、エメチンのIC<sub>50</sub>値は各々1.35×10<sup>-6</sup>Mならびに2.16×10<sup>-6</sup>Mであった。トコンシロップ成分の組織内分布の検討において、トコンシロップ(0.5mL/kg)のラットへの経口投与により胃、小腸組織にはbinding assayにおける5-HT<sub>4</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>値よりもさらに高濃度のセファエリンやエメチンが分布した(

p.125~130)。また、フェレットより摘出した腸管にセファエリン、エメチンを適用すると5-HTが遊離し、この5-HT遊離は選択的5-HT<sub>4</sub>受容体拮抗薬であるSB204070により用量依存的に抑制される事が報告されている<sup>4)</sup>。これらのことから、トコンシロップによるEC細胞からの5-HT遊離の機序に5-HT<sub>4</sub>受容体に関与している可能性が推測される。

なお、トコンシロップの嘔吐作用は制吐剤オンダンセトロンにより抑制されるが(

p.96)、オンダンセトロンは5-HT<sub>3</sub>受容体に対する選択性が極めて高いことから、この制吐作用は5-HT<sub>4</sub>受容体の拮抗によるものでなく、5-HT<sub>3</sub>受容体をブロックすることによるものと考えられる( p.97 嘔吐発現機序の推察)。

(2) セファエリン、エメチンの5-HT<sub>4</sub>受容体結合とその他薬理作用

消化管における5-HT<sub>4</sub>受容体を介する作用として消化管機能亢進や下痢が知られている<sup>5)</sup>。上述のセファエリン、エメチンのbinding assayや組織分布の結果から、トコンシロップによる下痢の原因のひとつとしてこれら成分が5-HT<sub>4</sub>受容体に作用した可能性が考えられる。

一方、消化管以外では心臓及び脳組織などに5-HT<sub>4</sub>受容体が存在するが<sup>5)</sup>、組織内分布の検討結果からセファエリン、エメチンの心臓、血液中及び脳の組織内濃度はbinding assayの5-HT<sub>4</sub>受容体に対するIC<sub>50</sub>値よりも明らかに低い濃度であったことから(

p.125~130)、セファエリン、エメチンが心臓や中枢の5-HT<sub>4</sub>受容体に作用して何らかの作用を発現する可能性はないと考えられる。

<引用文献>

1. Gebauer A et al: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 347, 137-140 (1993)
2. 南 勝ら: J Smooth Muscle Res 31, 217-221 (1995)
3. 社内資料; 登録番号1998000531, トコンシロップの作用の検討(1), 佐々木俊信。
4. 第50回日本薬理学会北部会(仙台), トコンシロップ主要成分の摘出腸管からのセロトニン遊離に及ぼす影響, 北海道医療大学 小川隆志 (1999)
5. Olivier B et al: Pharmacochimistry Library 27 (1997)

## 2. 一般薬理試験

### 総 括

トコン流エキスの一般薬理試験をマウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて検討した。

呼吸・循環器系に対し、トコン流エキスの麻酔イヌへの十二指腸内投与では、0.175 (2.5\*) mL/kg 投与群の全例 (3 例) で大腿動脈血流量の減少が認められた。さらに、同群の 1 例では呼吸数、心拍数及び大腿動脈血流量の一過性の増加が認められた。

消化器系に対し、トコン流エキスのマウスへの経口投与では、胃腸管内輸送能は 0.0525 (0.75) 及び 0.175 (2.5) mL/kg 投与群で軽度の運動亢進を示した。

水及び電解質代謝に対し、トコン流エキスのラットへの経口投与では、0.175 (2.5) mL/kg 投与群で尿量減少が認められた。

その他、トコン流エキスは、一般症状及び行動、自律神経系及び平滑筋、血液凝固系に対して特記すべき影響を及ぼさなかった (p. 102 ~ 103)。

\* : ( )内は、トコンシロップ<sup>®</sup> の換算量を示す。

トコンシロップ<sup>®</sup> の 30 mL 中にトコン流エキスを 2.1 mL 含有していることから  
トコンシロップ<sup>®</sup> 換算量 = トコン流エキス量 × 30 / 2.1

トコン流エキスをを用いて一般薬理試験ガイドライン (平成 3 年 1 月 29 日 薬新薬第 4 号) に準拠して試験を実施した。

### (1) トコン流エキスの一般薬理作用

トコン流エキスの投与用量又は適用濃度にはトコンシロップ<sup>®</sup> の換算量を ( ) に併記した。

#### 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

トコン流エキスの 0.0175 (0.25) ~ 0.175 (2.5) mL/kg の経口投与では、マウスの一般症状及び行動に影響は認められなかった。

#### 2) 中枢神経系に及ぼす影響

ペントラゾール誘発痙攣の協力作用試験において、トコン流エキスの 0.175 (2.5) mL/kg のマウスへの経口投与では、間代性痙攣の発現数の減少傾向がみられたが、ペントラゾール誘発痙攣の拮抗作用試験、電撃誘発痙攣の試験においては作用は認められなかった。また、マウスの自発運動量、ヘキソバルビタール誘発麻酔作用、痛覚並びにラットの体温への影響も認められなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

トコン流エキスの  $7 \times 10^{-9}$  ( $10^{-7}$ )  $\sim$   $7 \times 10^{-6}$  ( $10^{-4}$ ) g/mL 単独ではモルモット摘出回腸に作用を示さなかった。また、アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン及びニコチン誘発による収縮反応に対する作用も認められなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

トコン流エキスの 0.0175 (0.25)  $\sim$  0.175 (2.5) mL/kgの麻酔イヌへの十二指腸内投与では、0.175 (2.5) mL/kg投与群の 3 例全例で大腿動脈血流量が減少し、投与前に対して投与後 60 分に最大 43 % の減少が認められた。さらに、同群の 1 例では、投与後約 18 分より呼吸数、心拍数及び大腿動脈血流量の増加が認められ、投与前に対して呼吸数は投与後 60 分に最大 311 %、心拍数は投与後 45 分に最大 31 % の増加を示し、大腿動脈血流量は一過性の増加が認められた後、減少し、投与前に対して投与後 60 分に最大 38 % の減少が認められた。なお、血圧及び心電図に対してはトコン流エキスの明かな作用は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

トコン流エキスの 0.0175 (0.25)  $\sim$  0.175 (2.5) mL/kgのマウスへの経口投与では、胃腸管内輸送能に対して、0.0525 (0.75) 及び 0.175 (2.5) mL/kg 投与群で炭末の移動距離の延長傾向が認められ、対照群と比較して0.0525 (0.75) mL/kg 投与群で 11 %、0.175 (2.5) mL/kg 投与群で 16 % の運動亢進が認められた。なお、ラットの十二指腸内投与では、唾液分泌に対する作用は認められなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

トコン流エキスの 0.0175 (0.25)  $\sim$  0.175 (2.5) mL/kg のラットへの経口投与では、0.175 (2.5) mL/kg 投与群で 6 時間蓄尿量の有意な減少及び電解質排泄量 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ) の減少傾向が認められた。

7) 血液凝固系に及ぼす影響

トコン流エキスの 0.0175 (0.25)  $\sim$  0.175 (2.5) mL/kg の経口投与では、ラットのプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に影響は認められなかった。



表ホ-2 トコンロップの一般薬理試験成績一覧表

分類	試験項目	動物	例数 ×群数	投与経路	トコン流エキス投与用量又は 適用濃度* (トコンロップ換算量)	試験結果
一般状	一般症状観察 (Irwin法)	マウス	6×4	経口	EtOH・HCl水溶液** 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
中枢神経系	自発運動量(放出赤 外線運動量測定機)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
	ヘキソバルビタール 誘発麻酔(協力及び拮抗作用)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
	ペンテトラゾール誘 発痙攣(協力作用)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	トコン流エキス 0.175(2.5)mL/kg 投与群で間代性 痙攣発現数の減 少傾向が認めら れた。
	ペンテトラゾール誘 発痙攣(拮抗作用)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
	電撃誘発痙攣 (協力及び拮抗作 用)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
	痛覚 (Haffner法)	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
	体温	ラット	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
自律神経系 および平滑筋	アセチルコリン相互 作用	モルモット 回腸	6×6	in vitro	EtOH・HCl水溶液 注射用水 7×10 <sup>-9</sup> (10 <sup>-7</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-6</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-7</sup> (10 <sup>-5</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-6</sup> (10 <sup>-4</sup> ) g/mL	影響なし
	ヒスタミン相互作用	モルモット 回腸	6×6	in vitro	EtOH・HCl水溶液 注射用水 7×10 <sup>-9</sup> (10 <sup>-7</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-6</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-7</sup> (10 <sup>-5</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-6</sup> (10 <sup>-4</sup> ) g/mL	影響なし
	塩化バリウム相互作 用	モルモット 回腸	6×6	in vitro	EtOH・HCl水溶液 注射用水 7×10 <sup>-9</sup> (10 <sup>-7</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-6</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-7</sup> (10 <sup>-5</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-6</sup> (10 <sup>-4</sup> ) g/mL	影響なし

\* : ( )内は、トコンロップの換算量を示す。

トコンロップの30 mL中にトコン流エキス量を2.1 mL含有していることから

トコンロップ換算量=トコン流エキス量×30/2.1

\*\* : EtOH・HCl水溶液は注射用水/エタノール/希塩酸混液のこと。陰性対照物質。

表ホ-2 トコンシロップ<sup>®</sup>の一般薬理試験成績一覧表(続き)

分類	試験項目	動物	例数 ×群数	投与経路	トコン流エキス投与用量又は 適用濃度* (トコンシロップ <sup>®</sup> 換算量)	試験結果
自律神経系 および平滑筋	セロトニン相互作用	モルモット 回腸	6×6	<i>in vitro</i>	EtOH・HCl水溶液** 注射用水 7×10 <sup>-9</sup> (10 <sup>-7</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-6</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-7</sup> (10 <sup>-5</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-6</sup> (10 <sup>-4</sup> ) g/mL	影響なし
	ニコチン相互作用	モルモット 回腸	6×6	<i>in vitro</i>	EtOH・HCl水溶液 注射用水 7×10 <sup>-9</sup> (10 <sup>-7</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-6</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-7</sup> (10 <sup>-5</sup> ) g/mL 7×10 <sup>-6</sup> (10 <sup>-4</sup> ) g/mL	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸運動, 血圧, 心拍数, 大腿動脈血流量及び心電図	麻酔 イヌ	3×4	十二指腸内	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	トコン流エキス 0.175 (2.5) mL/kg 投与群で大腿動脈血流量は投与後60分に投与前値と比較し最大で43%減少した。同群の3例中1例は投与後約18分より呼吸数, 心拍数が増加し, 大腿動脈血流量は一過性の増加後減少した。呼吸数は投与後60分に最大で31%の増加した。血圧及び心電図は影響なし。
消化器系	胃腸管内輸送能	マウス	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	トコン流エキス 0.0525 (0.75) 及び0.175 (2.5) mL/kg 投与群で炭末の移動距離の延長傾向が認められた。
	唾液分泌	ラット	10×4	十二指腸内	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし
水・電解質代謝	尿量, 尿中電解質	ラット	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	トコン流エキス 0.175 (2.5) mL/kg 投与群で6時間蓄尿量が減少。尿中電解質(Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )排泄量の減少傾向が認められた。
血液凝固系	プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット	10×4	経口	EtOH・HCl水溶液 0.0175 (0.25) mL/kg 0.0525 (0.75) mL/kg 0.175 (2.5) mL/kg	影響なし

\* : ( )内は, トコンシロップ<sup>®</sup>の換算量を示す。

トコンシロップ<sup>®</sup>の30 mL中にトコン流エキス量を2.1 mL含有していることから  
トコンシロップ<sup>®</sup>換算量=トコン流エキス量×30/2.1

\*\* : EtOH・HCl水溶液は注射用水/エタノール/希塩酸混液のこと。陰性対照物質。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括	105
1. 被験物質及びその定量法	111
(1) 標識体	111
(2) 非標識体	112
2. 動物における成績	113
(1) 吸収	113
(2) 分布	125
(3) 代謝	138
(4) 排泄	144
3. ヒトにおける成績	148
(1) 健常人での薬物動態	148

へ. 吸収・分布・代謝・排泄の項の略号一覧表

略号 (略称)	内 容
$t_{1/2}$	消失半減期
$C_{max}$	最高血漿中濃度
$t_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
AUC (0-lim)	時間ゼロから最終観測時間までの濃度時間曲線下面積

ハ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括

表へー 1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

試験項目	動物種 又はヒト	性	被験物質	投与 経路	投与量(mL/kg) (トコンシロップ換算量)			
吸 収	血漿中濃度 単回投与	ラット	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	0.5、1、2			
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
			トコン流エキス					
			[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ					
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
			トコン流エキス					
		幼若 ラット	♂		[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	0.5		
					[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ			
		イヌ	♂		[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	1		
					[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ			
					トコン流エキス			
		幼若 イヌ	♂		[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	1		
[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ								
吸収部位	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	in situ	0.5			
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
分 布	臓器・組織内濃度	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	0.5		
				[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ				
		幼若 ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ		0.5		
				[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ				
	全身 オートラジオグラフィ	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	0.5		
				[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ				
♀			[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	0.5				
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
血漿蛋白質との 結合	ラット、イヌ、 ヒト	—	[ <sup>3</sup> H]セファエリン	in vitro	—			
			[ <sup>3</sup> H]エメチン					
	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	0.5			
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
			イヌ		♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	1
						[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ		
胆汁、尿、糞中 代謝物	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ	経口	0.5			
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ					
代 謝	肝薬物代謝酵素 への影響	ラット	♂	トコン流エキス	経口	0.07(1)		
				セファエリン二塩酸塩				
	薬物代謝酵素阻害 エメチン代謝酵素 の検討	ヒト 肝ミクロソーム	—	エメチン二塩酸塩	in vitro	—		
エメチン								

表へー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表（続き）

試験項目	動物種 又はヒト	性	被験物質	投与 経路	投与量(mL/kg)	
排泄	尿、糞中排泄	ラット	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ <sup>®</sup>	経口	0.5	
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ <sup>®</sup>			
	イヌ	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ <sup>®</sup>	経口	1	
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ <sup>®</sup>			
	胆汁中排泄	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ <sup>®</sup>	経口	0.5
				[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ <sup>®</sup>		
腸管循環	ラット	♂	[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加トコンシロップ <sup>®</sup> 単回投与後採取胆汁	十二 指腸	2 mL/body	
			[ <sup>3</sup> H]エメチン添加トコンシロップ <sup>®</sup> 単回投与後採取胆汁			

試験項目		被験物質	投与経路	投与量
ヒト 試験	健常人 血漿中濃度 尿、吐物中排泄	トコンシロップ <sup>®</sup>	経口	5、10、15、20、25、30 mL

## 1. 動物における成績

薬物動態については、被験薬物として原薬であるトコン流エキス及び[<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩あるいは[<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩を添加したトコンシロップ<sup>®</sup>（以下“[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup>”、“[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ<sup>®</sup>”とする）を用い、ラット、イヌならびに幼若ラット、幼若イヌにおいて検討した。

### (1) 吸収

#### 1) [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup> 投与

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup> をラット（8 週齢）及び幼若ラットに単回経口投与したとき、ラットの血漿中放射能濃度は投与後 2～3 時間に最高値に達した。t<sub>1/2</sub> は雄ラットでは 3～9 時間、雌ラットでは 30.7 時間であった。幼若ラットの血漿中放射能濃度は、投与後 12 時間に最高値に達した（p. 113）。

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup> をイヌ（11 カ月齢）及び幼若イヌに単回経口投与したとき、イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 0.33 時間に最高値に達し、t<sub>1/2</sub> 51.7 時間で消失した。ラットの血漿中濃度に比べて、C<sub>max</sub> で約 16 倍、AUC で約 43 倍大きく、種差が認められた。幼若イヌの血漿中放射能濃度は、イヌに比べ C<sub>max</sub> は約 1/3、t<sub>1/2</sub> は 3/5 となり、AUC 値は 20～30 % 小さい値を示した（p. 115）。

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup> は、十二指腸及び回腸の 2 つの部位から吸収されるものと考えられた（p. 123）。

#### 2) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ<sup>®</sup> 投与

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ<sup>®</sup> をラット（8 週齢）及び幼若ラットに単回経口投与したとき、ラットの血漿中放射能濃度は投与後 1～2 時間に最高値に達し、t<sub>1/2</sub> は 65.4～163 時間であった。雌ラットでは雄ラットに比べ t<sub>max</sub> が小さく、C<sub>max</sub> 及び AUC(0-1im) 値が大きかった。幼

若ラットの血漿中放射能濃度は、投与後 1 時間に最高値に達し、緩やかに消失した (p. 116)。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ® をイヌ (11 ヶ月齢) 及び幼若イヌに単回経口投与したとき、イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 2.33 時間に最高値に達し、 $t_{1/2}$  59.8 時間で消失した。ラットの血漿中濃度に比べ  $C_{max}$  で約 9 倍、AUC で約 30 倍大きく、種差が認められた。幼若イヌの血漿中放射能濃度は、イヌに比べ  $C_{max}$  及び AUC 値が 2 倍、 $t_{1/2}$  は 1/2 となった (p. 118)。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ® は、腸管の全部位から吸収されるものと考えられた (p. 123)。

### 3) トコン流エキス投与

トコン流エキスをラットに単回経口投与したとき、血漿中セファエリン濃度及び血漿中エメチン濃度は二峰性に推移し、投与後 1~6 時間後に最高血漿中濃度を示した。AUC(0-1im) は、ほぼ投与量に比例して増加した。また、性差は認められなかった (p. 119)。

トコン流エキスをイヌに単回経口投与したとき、血漿中セファエリン濃度は投与後 0.5~2 時間に、血漿中エメチン濃度は投与後 2 時間に最高値を示した。 $C_{max}$ 、AUC(0-1im) は、個体差が大きかった。また、血漿中セファエリン濃度及びエメチン濃度はラットに比べ高く、種差が存在した (p. 122)。

## (2) 分布

### 1) [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ® 投与

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ® をラット (8 週齢) 及び幼若ラットに単回経口投与したとき、ラットの組織内放射能濃度は胃では投与後 0.5、その他の組織では 2、8 または 24 時間に最高値を示した。ほとんどの組織で血漿中濃度より高く、特に消化管に高かった。幼若ラットの組織内放射能濃度は、胃及び大腸を除く組織で投与後 24 時間に最高値を示し、消化管を除くほとんどの組織でラットより高かった。投与後 336 時間の組織内分布率は、投与量の約 2.9 %であった。また、投与後 168 時間の血漿中濃度は最高濃度の約 7.8 %となり、消失はラットに比べ著しく遅延していた。幼若ラットはラットより組織内濃度が高く、消失が遅いことが明らかになった (p. 125)。

雌雄ラットの全身オートラジオグラムから、放射能は消化管、肝臓、膀胱尿に分布し、次いで脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺への分布が認められた (p. 131)。

### 2) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ® 投与

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ® をラット (8 週齢) 及び幼若ラットに単回経口投与したとき、ラットの組織内放射能濃度は多くの組織で投与後 8 または 24 時間に最高値を示した。全ての組織で血漿中濃度より高く、特に消化管に高かった。また、下垂体は投与後 168 時間に、精巣は投与後 336 時間に最高値を示し、残留性が高いことが示された。幼若ラットの組織内放射能濃度は投与後 24 時間に最高値を示し、消化管を除くほとんどの組織でラットより高かった。投与後 336 時間の組織内分布率は、投与量の約 43.5 %であった。また、投与後 336 時間の血漿中濃度は最高濃度の約 12.1 %となり、消失はラットに比べ著しく遅延していた。幼若ラットはラットより組織内濃度が高く、消失が遅いことが明らかになった (p. 128)。

雌雄ラットの全身オートラジオグラムから、放射能は消化管、肝臓に分布し、次いで腎臓、脾臓、甲状腺、肺、下垂体、副腎への分布が認められた (p. 131)。

### (3) 代謝

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ®をラットに経口投与したとき、胆汁中放射能の 79.5 %、尿中放射能の 84.3 %がセファエリン-6'-*O*-グルクロナイドであり、糞中放射能の 42.4 %はセファエリンであった。セファエリンはその大部分がグルクロン酸抱合体として排泄されることが明らかになった (p. 139)。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ®をラットに経口投与したとき、胆汁中放射能の 5.81 %がエメチン、43.19 %がセファエリン、13.62 %が 9-*O*-デメチルエメチンであった。尿、糞中には代謝物は検出されず、未変化体のみであった。吸収されたエメチンの一部は未変化体として尿および胆汁中に排泄され、残りは脱メチル化され、抱合された後、胆汁中から排泄されることが明らかになった (p. 139)。

トコン流エキスをラットに単回経口投与したとき、肝薬物代謝酵素系への影響はなかった (p. 141)。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験において CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害を検討したところ、セファエリン、エメチンには問題となるような阻害はみられなかった。 (p. 141)。

ヒト肝ミクロゾームを用いた試験より、エメチンからのセファエリン及び 9-*O*-デメチルエメチンの生成がチトクローム P-450 によって触媒されていることが確認された (p. 141)。

ヒトリコンビナント CYP アイソザイムを用いた試験より、エメチンからセファエリン、9-*O*-デメチルエメチンへの代謝には主に CYP3A4 および CYP2D6 が関与し、10-*O*-デメチルエメチンへの代謝には主に CYP3A4 が関与していると推察された (p. 143)。

### (4) 排泄

#### 1) [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ® 投与

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ®を単回経口投与したとき、ラットでは投与後 168 時間までに投与量の 13.7 %が尿中、95.0 %が糞中へ排泄された。イヌでは投与後 168 時間までに投与量の 19.5 %が尿中、48.7 %が糞中、15.4 %が吐物中に排泄された (p. 144)。

胆管カニュレーションを施したラットに単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 57.5 %が胆汁中、16.5 %が尿中、29.1 %が糞中へ排泄された。セファエリンの主たる排泄経路は胆汁排泄であることが明らかになった (p. 145)。

ラットに単回経口投与後採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に単回投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 7.38 %が胆汁中、2.48 %が尿中、83.5 %が糞中へ排泄された。投与した胆汁中放射能のうち少なくとも約 12 %が再吸収されることが明らかとなった (p. 145)。



## 2) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ 投与

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップを単回経口投与したとき、ラットでは投与後 168 時間までに投与量の 10.9 %が尿中、74.0 %が糞中へ排泄された。また、屍体中には 14.5 %が残存していた。イヌでは投与後 168 時間までに投与量の 7.18 %が尿中、18.3 %が糞中、67.0 %が吐物中に排泄された (p. 146)。

胆管カニュレーションを施したラットに単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 12.5 %が胆汁中、9.36 %が尿中、34.1 %が糞中へ排泄された (p. 147)。

ラットに単回経口投与後採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に単回投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 34.3 %が胆汁中、6.85 %が尿中、62.4 %が糞中へ排泄された。投与した胆汁中放射能のうち少なくとも約 41.2 %が再吸収されることが明らかとなった (p. 147)。

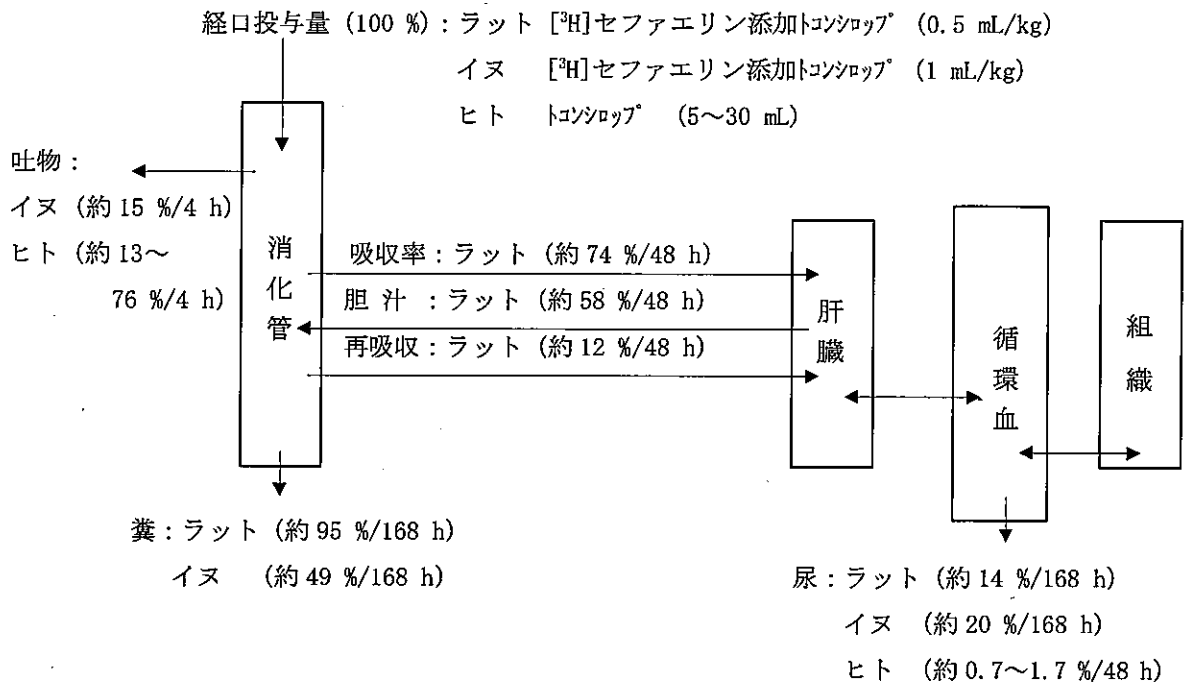
## 2. ヒトにおける成績

### (1) 血漿中濃度

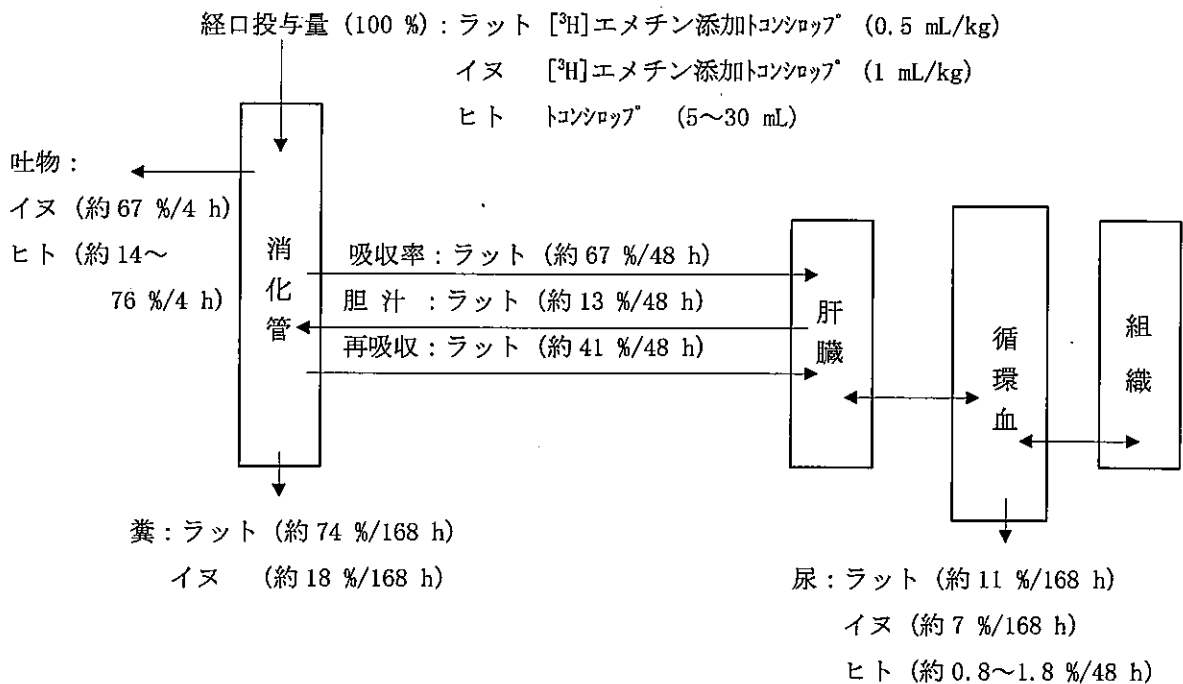
健常成人男子へのトコンシロップの単回経口投与において、セファエリンの血漿中濃度は、投与後 0.25~1.00 あるいは 2.40~3.50 時間までに  $C_{max}$  1.7~5.6 ng/mL に達し、 $t_{1/2}$  2.58~18.76 時間で緩やかに消失し、2 峰性の推移を示した。エメチンの血漿中濃度は、投与後 0.25~0.69 あるいは 2.00~3.00 時間までに  $C_{max}$  3.6~8.7 ng/mL に達し、 $t_{1/2}$  9.57~17.96 時間で緩やかに消失し、2 峰性の推移を示した。両成分とも AUC(0-168 h) に用量相関性は認められず、また嘔吐もあり、個々の被験者の血漿中濃度推移はばらつきが大きかった (p. 148)。

### (2) 尿中、吐物中排泄

健常成人男子へのトコンシロップの単回経口投与において、投与後 48 時間までのセファエリン及びエメチンの累積尿中排泄率の平均値は、0.68~1.82 %であった。しかし、投与後 48 時間までに両成分の排泄は終了せず、投与後 168 時間においてもほとんどの被験者で定量限界 (5 ng/mL) を超えて検出された。嘔吐しなかった被験者もあり、吐物中の両成分の排泄量に個体差が認められたが、投与量に依存して吐物中排泄量の増加する傾向が認められた。一方、48 時間までの累積尿中排泄量について、両成分の嘔吐物中排泄量を補正した実質投与量で解析すると、良い相関を示した (p. 149)。



図へー1 セファエリンの生体内動態



図へー2 エメチンの生体内動態

## 1. 被験物質及びその定量法

### (1) 標識体

#### 1) 被験物質

##### ① $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩、 $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩

試験に用いた $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩及び $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩は、下記の経路により合成された(図へー3)。比放射能及び放射化学的純度を表へー2に示す。

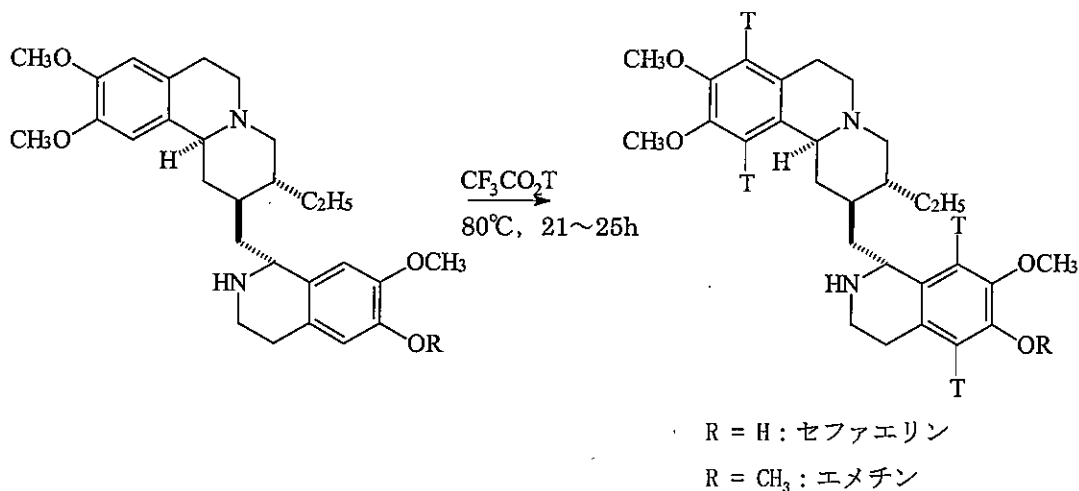


図 へー3  $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩及び $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩の合成法

表 へー2  $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩及び $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩の比放射能及び放射化学的純度

標識体名	ロット番号	比放射能	放射化学的純度
$[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩		236 GBq/mmol	98 %以上
		236 GBq/mmol	98 %以上
$[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩		307 GBq/mmol	98 %以上
		181 GBq/mmol	98 %以上

##### ② $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンシロップ、 $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンシロップ

トコンシロップを経口投与した際のセファエリン及びエメチンの動態を個別に評価することを目的とし、 $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩あるいは $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩を添加したトコンシロップ(以下、“ $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンシロップ”、“ $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンシロップ”とする)を用いて各成分の薬物動態を個別に検討した。なお、標識体添加トコンシロップ中の総アルカロイド含量及びセファエリン/エメチン比は規格範囲内であった。

#### 2) 定量法

試料中放射能は、液体シンチレーションカウンタで測定した。定量限界値はバックグラウンド値の2倍とした。

(2) 非標識体

1) 被験物質

トコンソップ 及びトコン流エキス は、(株)ツムラにおいて調製された。

セファエリン二塩酸塩は、(株)ツムラにおいて生薬トコンより単離精製し、エメチン二塩酸塩は より購入した。

代謝物標品である 9-O-デメチルエメチン及び 10-O-デメチルエメチンは(株)ツムラで合成された。

2) 定量分析法

ヒト血漿、尿及び吐物中のセファエリン及びエメチンの定量は、HPLC 法により行った。各測定法の定量限界値を以下に示す。

血漿中濃度測定

セファエリン ; 定量限界 : 1.0 ng/mL (真度 14.9 %以内、変動係数 10.0 %)

エメチン ; 定量限界 : 2.5 ng/mL (真度 14.8 %以内、変動係数 6.8 %)

尿中濃度測定

セファエリン ; 定量限界 : 5.0 ng/mL (真度 7.0 %以内、変動係数 2.3 %)

エメチン ; 定量限界 : 5.0 ng/mL (真度 14.8 %以内、変動係数 10.3 %)

吐物中濃度測定

セファエリン ; 定量限界 : 10.0 ng/mL

エメチン ; 定量限界 : 10.0 ng/mL

なお、吐物中濃度に関しては、希釈のみで測定していること及びブランク吐物の入手ができないことよりバリデーションを実施していない。

## 2. 動物における成績

### (1) 吸収

#### 1) 単回投与後の血漿中濃度

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ 0.5、1、2 mL/kg を雄ラット（8 週齢）に、0.5 mL/kg を雌ラット（8 週齢）及び幼若雄ラット（7 日齢）に単回経口投与し、血漿中放射能濃度を測定した。また、[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ 1 mL/kg を雄イヌ（11 カ月齢）及び幼若雄イヌ（24 日齢）に単回経口投与し、血漿中放射能濃度及び血液中放射能濃度を測定し、血球への移行率を求めた。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコソップについても同様に測定した。

#### ① [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ 投与

雄ラットの血漿中放射能濃度は、投与後 2.00~3.33 時間に最高値に達した後、 $t_{1/2}$  3.45~9.40 時間で消失し、AUC(0-1im)は投与量に比例して増加した。 $C_{max}$  は投与量の増加に伴い上昇傾向を示したが、投与量に比例した上昇は認められなかった。その原因は、 $C_{max}$  付近のサンプリングポイントの不足による  $t_{max}$  のばらつきによるものと考えられることから、セファエリンの吸収はほぼ線形であると考えた（表へー3、図へー4）。雌ラットの  $t_{1/2}$  は、平均値では雄ラットの約 6.6 倍（30.7 時間）と大きかったが、個体差が大きく、性差の存在は明らかでなかった（表へー3、図へー5）。

幼若ラットの血漿中放射能濃度は、投与後 4~12 時間に 10~14 ng eq./mL で推移し、投与後 12 時間に最高値に達した後、24 時間には最高値の約 52 %に減少した（表へー3、図へー6）。

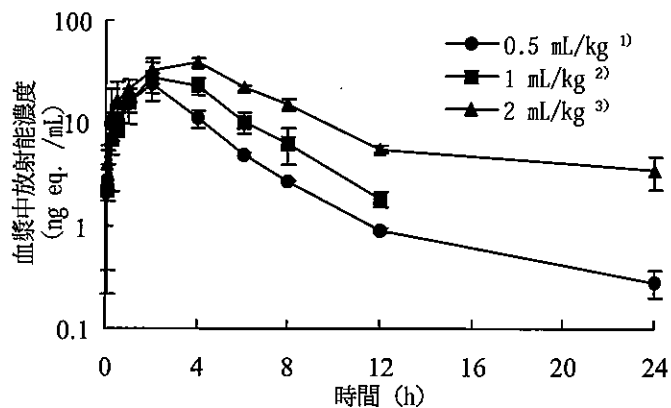
表へー3 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップをラット(8 週齢)及び幼若ラットに単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	性	投与量 (mL/kg)	$C_{max}$ (ng eq./mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-1im) (ng eq.·h/mL)
ラット*	♂	0.5 <sup>1)</sup>	24.3±5.1	2.00±0.00	4.63±1.92	101±13
	♂	1 <sup>2)</sup>	28.7±10.1	3.33±1.15	3.45±1.82	152±38
	♂	2 <sup>3)</sup>	40.6±3.0	3.33±1.15	9.40±4.13	305±21
	♀	0.5 <sup>4)</sup>	22.5±3.9	2.67±1.15	30.7±31.0	141±56
幼若ラット**	♂	0.5 <sup>5)</sup>	14.1	12.0	22.2	250

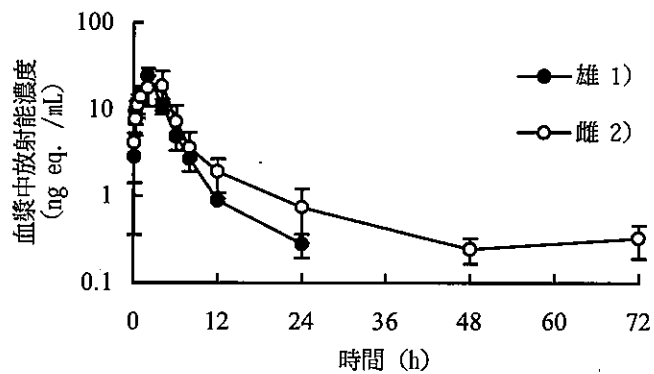
\*ラット：n=3、平均値±S.D.、\*\*幼若ラット：n=3、平均値

[<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 1)0.426、2)0.818、3)1.60、4)0.431、5)0.426 mg/kg

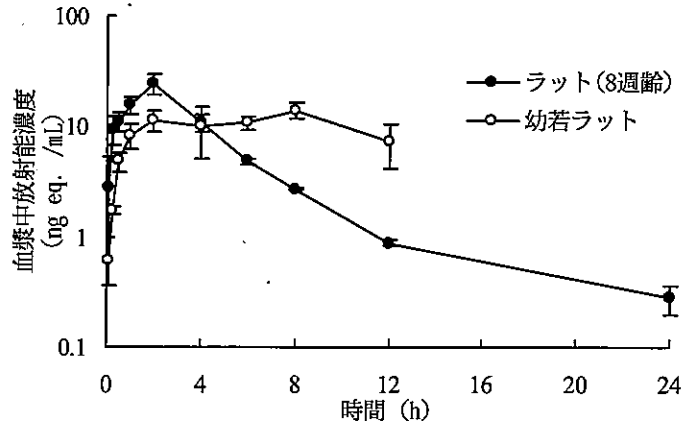
$C_{max}$ 、 $t_{max}$ ：実測値  $t_{1/2}$ ：消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-1im)：台形法で算出



図へー4  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンロップ®を雄ラットに単回経口投与したときの  
 血漿中放射能濃度 n=3、平均値±S.D.  
 $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩として 1)0.426、2)0.818、3)1.60 mg/kg  
 採血：経時採血 (300 $\mu\text{L}$ /時点)、12 時点



図へー5  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンロップ®を雌雄ラットに単回経口投与したときの  
 血漿中放射能濃度 n=3、平均値±S.D.  
 $[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩として 1)0.426、2)0.431 mg/kg  
 採血：経時採血 (300 $\mu\text{L}$ /時点)、12 時点



図へー6  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンソップをラット(8週齢)及び幼若ラットに

単回経口投与したときの血漿中放射能濃度

n=3、平均値±S.D.

$[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩として 0.426 mg/kg  
 ラット採血：経時採血 (300  $\mu\text{L}$ /時点)、12 時点  
 幼若ラット採血：全採血、9 時点

イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 0.333 時間で最高値に達し、 $t_{1/2}$  51.7 時間で消失した。血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度と並行に推移し、血球移行率は 7.9 ~ 20.1 %であった(表へー4、図へー7)。

幼若イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 0.333 時間に最高値に達した。 $t_{1/2}$  は 30.2 時間で、投与後 72 時間では最高値の 15 %であった。血球移行率は投与直後 (23.3 %) から投与後 72 時間 (13.7 %) まで徐々に低下した。幼若イヌの血漿中濃度推移は、イヌに比べ  $C_{\text{max}}$  は約 1/3、 $t_{1/2}$  は 3/5 となり、AUC 値は 20~30 % 小さい値を示した(表へー4、図へー7)。

表へー4  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンソップをイヌ (11 カ月齢) 及び幼若イヌに

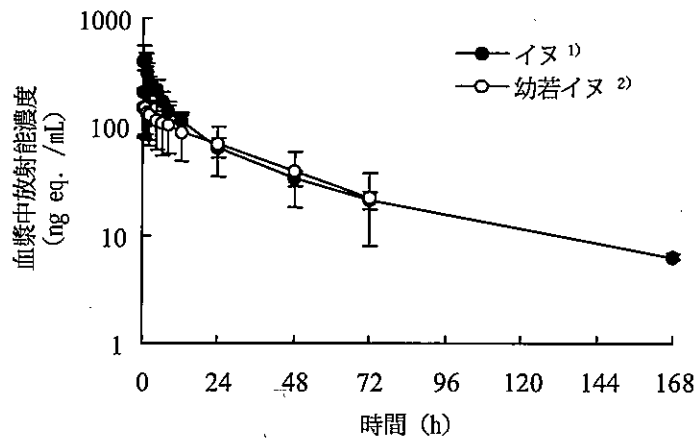
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	性	投与量 (mL/kg)	$C_{\text{max}}$ (ng eq./mL)	$t_{\text{max}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-1im) (ng eq.·h/mL)
イヌ	♂	1 <sup>1)</sup>	464±114	0.333±0.144	51.7±4.3	6584±1012
幼若イヌ	♂	1 <sup>2)</sup>	160±70	0.333±0.144	30.2±6.5	4334±2091

n=3、平均値±S.D.

$[^3\text{H}]$ セファエリン二塩酸塩として 1) 0.818、2) 0.817 mg/kg

$C_{\text{max}}$ 、 $t_{\text{max}}$ ：実測値  $t_{1/2}$ ：消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-1im)：台形法で算出



図へー7 [3H]セファエリン添加トコンロップをイヌ(11ヵ月齢)及び幼若イヌに

単回経口投与したときの血漿中放射能濃度

n=3、平均値±S.D.

[3H]セファエリン二塩酸塩として 1)0.818、2)0.817 mg/kg

イヌ採血：経時採血(2 mL/時点)、13 時点

幼若イヌ採血：経時採血(500 μL/時点)、11 時点

② [3H]エメチン添加トコンロップ投与

雄ラットの血漿中放射能濃度は、投与後 1.08~2.33 時間に最高値に達した後、 $t_{1/2}$  65.4~163 時間で消失し、AUC(0-11m)は投与量に比例して増加した。 $C_{max}$  は投与量の増加に伴い上昇傾向を示したが、投与量に比例した上昇は認められなかった。その原因は、 $C_{max}$  付近のサンプリングポイントの不足による  $t_{max}$  のばらつきによるものと考えられることから、エメチンの吸収はほぼ線形であると考えた(表へー5、図へー8)。雌ラットでは、雄ラットに比べ  $t_{max}$  が小さく、 $C_{max}$  及び AUC(0-11m)値が大きかったが、個体差が大きく、性差の存在は明らかでなかった(表へー5、図へー9)。

幼若ラットの血漿中放射能濃度は投与後 1~24 時間までに 1.27~1.72 ng eq./mL で推移した(表へー5、図へー10)。

表へー5 [3H]エメチン添加トコンロップをラット(8週齢)及び幼若ラットに

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

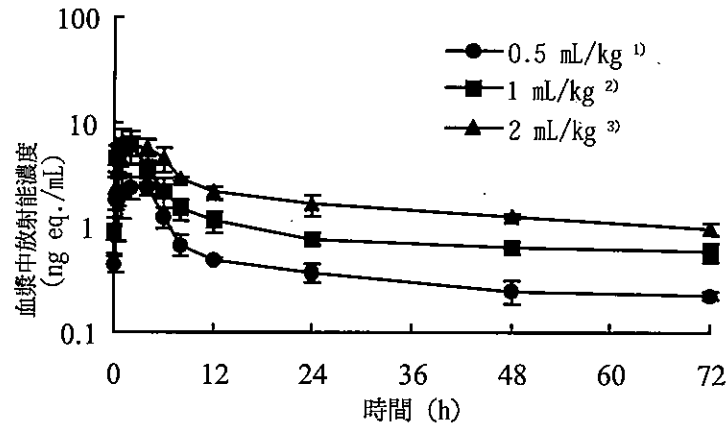
動物種	性	投与量 (mL/kg)	$C_{max}$ (ng eq./mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-11m) (ng eq.・h/mL)
ラット*	♂	0.5 <sup>1)</sup>	2.71±0.48	2.33 ±1.53	76.2± 23.1	35.1± 0.9
	♂	1 <sup>2)</sup>	6.47±2.46	1.08 ±0.88	163 ±115	78.1±10.3
	♂	2 <sup>3)</sup>	6.62±0.80	2.17 ±1.76	65.4± 15.4	132 ± 6
	♀	0.5 <sup>4)</sup>	3.87±0.24	0.833±1.010	39.5± 17.9	60.6± 5.8
幼若ラット**	♂	0.5 <sup>5)</sup>	1.72	1.00	67.5	34.8

\*ラット：n=3、平均値±S.D.、\*\*幼若ラット：n=3、平均値

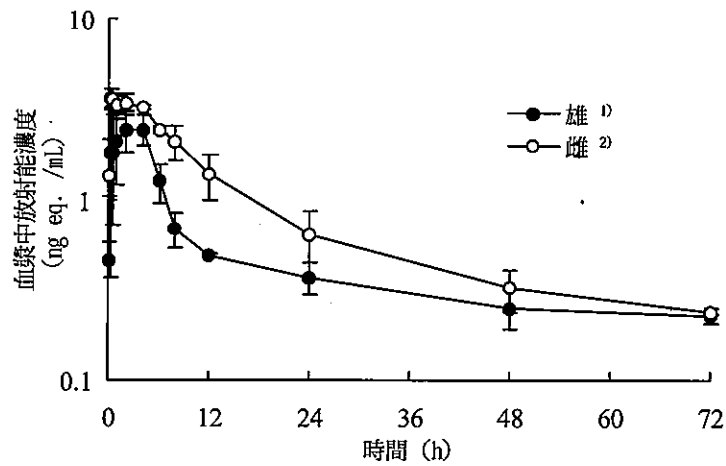
[3H]エメチン二塩酸塩として 1)0.262、2)0.496、3)0.962、4)0.261、5)0.261 mg/kg

$C_{max}$ 、 $t_{max}$ ：実測値  $t_{1/2}$ ：消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-11m)：台形法で算出

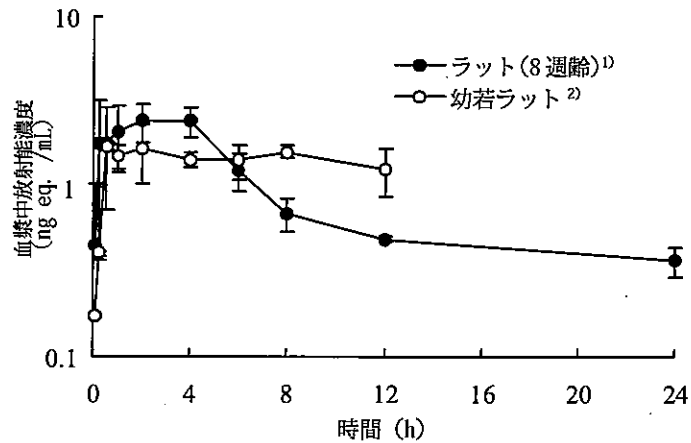




図へー8  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンソップ®を雄ラットに単回経口投与したときの  
 血漿中放射能濃度 n=3、平均値±S.D.  
 $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩として 1)0.262、2)0.496、3)0.962 mg/kg  
 採血：経時採血 (300  $\mu\text{L}$ /時点)、12 時点



図へー9  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンソップ®を雌雄ラットに単回経口投与したときの  
 血漿中放射能濃度 n=3、平均値±S.D.  
 $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩として 1)0.262、2)0.261 mg/kg  
 採血：経時採血 (300  $\mu\text{L}$ /時点)、12 時点



図へー10  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコソロップをラット(8週齢)及び幼若ラットに  
 単回経口投与したときの血漿中放射能濃度 n=3、平均値±S.D.  
 $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩として 1)0.262、2)0.261 mg/kg  
 ラット採血：経時採血 (300  $\mu\text{L}$ /時点)、12時点  
 幼若ラット採血：全採血、9時点

イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 2.33 時間で最高値に達した後、 $t_{1/2}$  59.8 時間で消失した。血液中放射能濃度は血漿中濃度と並行に推移し、血球移行率は 12 ~ 19% とほぼ一定であった(表へー6、図へー11)。

幼若イヌの血漿中放射能濃度は、投与後 8.67 時間に最高値に達した。 $t_{1/2}$  は 31.2 時間であり、投与後 72 時間では最高値の約 25% を示した。血球移行率は投与直後 (38.3%) から投与後 72 時間 (13.1%) まで徐々に低下した。幼若イヌの血漿中濃度推移は、イヌに比べ  $C_{\max}$  は約 2 倍、 $t_{1/2}$  は 1/2 となり、AUC 値は約 2 倍大きい値を示した(表へー6、図へー11)。

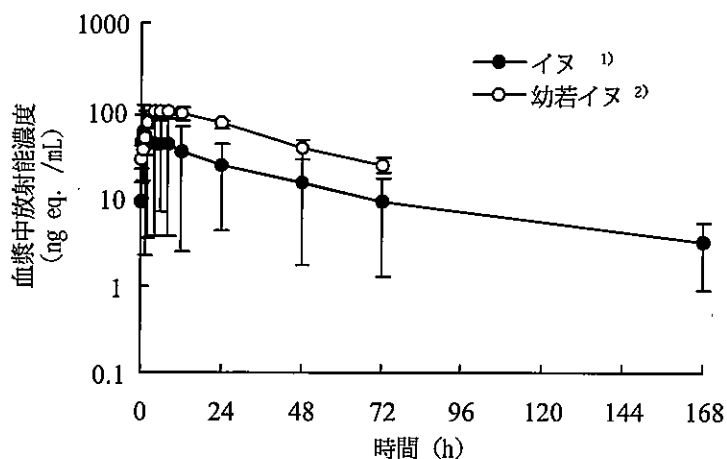
表へー6  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコソロップをイヌ (11 カ月齢) 及び幼若イヌに  
 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	性	投与量 (mL/kg)	$C_{\max}$ (ng eq./mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0-11m) (ng eq.·h/mL)
イヌ	♂	1 <sup>1)</sup>	56.8±54.4	2.33±3.18	59.8±8.2	2163±1873
幼若イヌ	♂	1 <sup>2)</sup>	99.8±10.7	8.67±3.06	31.2±6.0	3999±438

n=3、平均値±S.D.

$[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩として 1)0.494、2)0.495 mg/kg

$C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ ：実測値  $t_{1/2}$ ：消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-11m)：台形法で算出



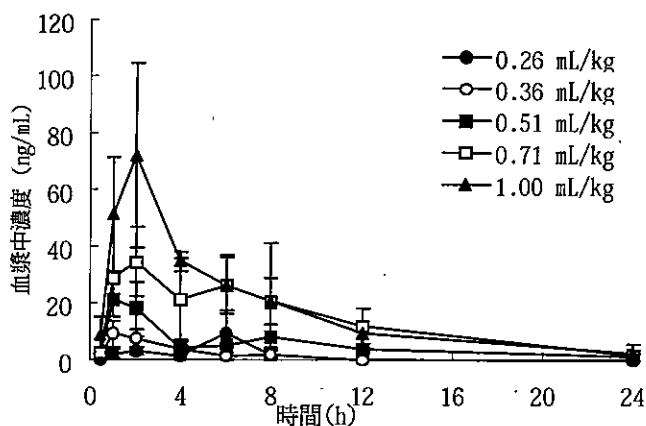
図へー11  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンロップをイヌ（11カ月齢）及び幼若イヌに単回経口投与したときの血漿中放射能濃度  $n=3$ 、平均値 $\pm$ S.D.  
 $[^3\text{H}]$ エメチン二塩酸塩として 1)0.494、2)0.495 mg/kg  
 イヌ採血：経時採血（2 mL/時点）、13 時点  
 幼若イヌ採血：経時採血（500  $\mu\text{L}$ /時点）、11 時点

③ トコン流エキス投与

トコン流エキス 0.26、0.36、0.51、0.71 及び 1.0 mL/kg（トコンロップとして 3.71、5.14、7.29、10.14 及び 14.29 mL/kg）を雌雄ラットに単回経口投与し、血漿中セファエリン及びエメチン濃度を測定した。

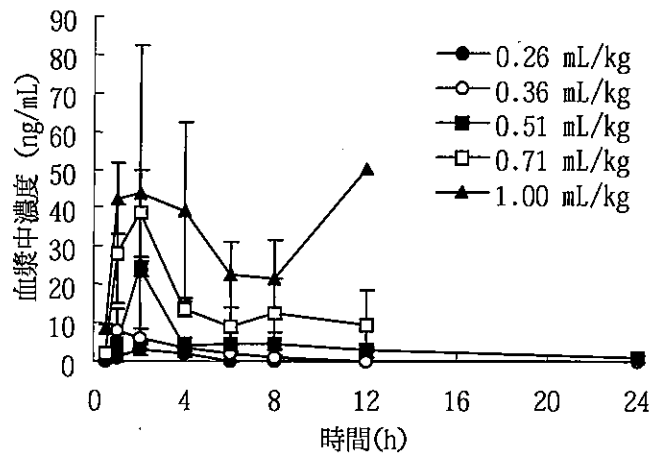
血漿中セファエリン濃度は二峰性に推移し、投与後 1～6 時間後に最高血漿中濃度を示した。AUC(0-11m)は、ほぼ投与量に比例して増加した。また、性差は認められなかった(図へー12、13)。

血漿中エメチン濃度は二峰性に推移し、投与後 2～6 時間後に最高血漿中濃度を示した。AUC(0-11m)は、ほぼ投与量に比例して増加した。また、性差は認められなかった(図へー14、15)。

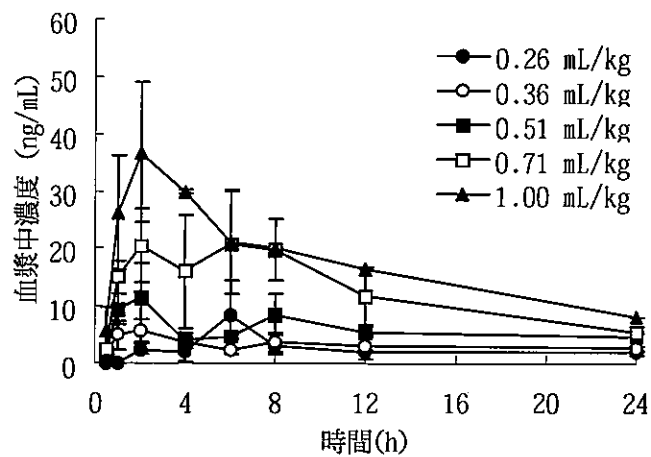


図へー12 トコン流エキスを雄ラットに単回経口投与したときの血漿中セファエリン濃度  $n=1\sim3$ 、平均値 $\pm$ S.D.

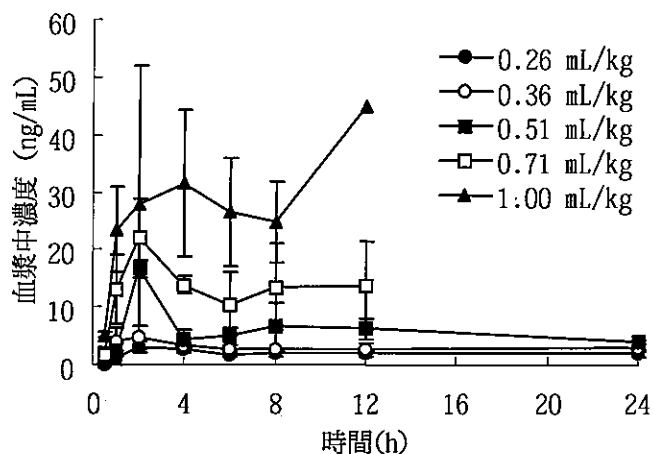
採血：全採血、8時点



図へー13 トコ流エキスを雌ラットに単回経口投与したときの  
血漿中セファエリン濃度 n=2~3、平均値±S.D.  
採血：全採血、8時点



図へー14 トコ流エキスを雄ラットに単回経口投与したときの  
血漿中エメチン濃度 n=1~3、平均値±S.D.  
採血：全採血、8時点

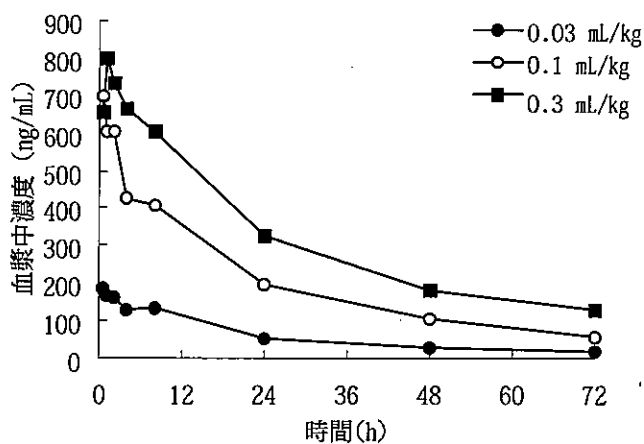


図へー15 トコン流エキスを雌ラットに単回経口投与したときの  
血漿中エメチン濃度 n=2~3、平均値±S.D.  
採血：全採血、8時点

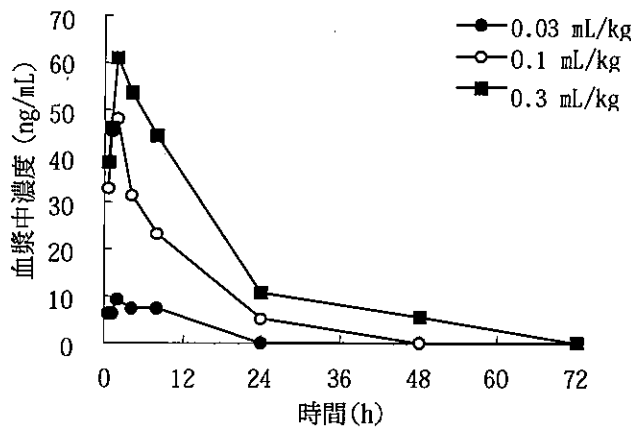
トコン流エキス 0.03、0.1 及び 0.3 mL/kg (トコンソップとして 0.43、1.43 及び 4.29 mL/kg) を雄イヌに単回経口投与し、血漿中セファエリン及びエメチン濃度を測定した。

血漿中セファエリン濃度は、投与後 0.5~2 時間に最高血漿中濃度を示した。 $C_{max}$ 、AUC(0-1im) は、個体差が大きく、この原因としては嘔吐による吸収量のバラツキ等が考えられた(図へー16)。

血漿中エメチン濃度は、投与後 2 時間に最高血漿中濃度を示した。セファエリンと同様にエメチンにおいても個体差が認められた(図へー17)。



図へー16 トコン流エキスをイヌに単回経口投与したときの  
血漿中セファエリン濃度 n=2、平均値  
採血：経時採血 (1.5 mL/時点)、8時点



図へー17 トコン流エキスをイヌに単回経口投与したときの  
 血漿中エメチン濃度 n=2、平均値  
 採血：経時採血 (1.5 mL/時点)、8 時点

#### ④ 種差

ラット及びイヌに<sup>[3H]</sup>セファエリン添加トコソップ®を経口投与した場合、イヌの血漿中濃度推移はラットに比べ、 $C_{max}$ で約 16 倍、AUC で約 43 倍大きく、種差が認められた (表へー3、へー4、図へー4、へー7)。<sup>[3H]</sup>エメチン添加トコソップ®を経口投与した場合、イヌの血漿中濃度推移はラットに比べ、 $C_{max}$ で約 9 倍、AUC で約 30 倍大きく、種差が認められた (表へー5、へー6、図へー8、へー11)。

ラット及びイヌにトコン流エキスを経口投与し、未変化体のセファエリン及びエメチンを測定した場合で、イヌの血漿中濃度はラットに比べ、 $C_{max}$ でセファエリンが約 100 倍、エメチンが約 10 倍大きく、種差が認められた (p.72 表二-3、p.76 表二-7)。

\*雄ラット単回投与毒性試験 0.36 mL/kg とイヌ単回投与毒性試験 0.3 mL/kg の平均値の比較

#### 種差の原因

ラット及びイヌにおける<sup>[3H]</sup>セファエリン及び<sup>[3H]</sup>エメチンの *in vitro* 血漿中蛋白結合率はラットで約 70 %、イヌで 90 %以上である (p.136 表へー12)。このことから、ラットとイヌの組織中蛋白結合率が等しいと仮定した場合、イヌの分布容積はラットより小さいと考えられ、分布容積に種差があることが推定される。

一方、<sup>[3H]</sup>セファエリン添加トコソップ®を投与した際のラットにおける放射能の *in vivo* 蛋白結合率は投与後 0.5、2 時間で約 30 %、8 時間で約 7 %と *in vitro* 血漿中蛋白結合率より低く、蛋白結合率の低い代謝物が生成していることを示唆する (p.136)。一方、イヌにおける *in vivo* 蛋白結合率は 4 時間まで 80 %以上、12 時間でも約 70 %とラットに比べて高く、蛋白結合率の低い代謝物の生成がラットに比べ遅いことが示された (p.137 表へー13)。

セファエリンのラットにおける主代謝物は、セファエリンのグルクロン酸抱合体である (p.138)。UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼには種差があり<sup>1)</sup>、ビリルビンを基質としたときのラット及びイヌの UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ活性は、それぞれ 731 及び 59 nmol/10min/g liver と報告されている<sup>2)</sup>。これは、セファエリンのラットとイヌでの蛋白結合率の低い代謝物の生成と一致しており、セファエリンのグルクロン酸抱合に関しても

種差があると考えられる。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコソップ®投与においても、ラットにおける放射能の *in vivo* 蛋白結合率は、投与後8時間で約30%、24時間で約18%と *in vitro* 血漿中蛋白結合率より低く、蛋白結合率の低い代謝物が生成していることを示唆する (p.136)。一方、イヌにおける *in vivo* 蛋白結合率は4時間まで90%、24時間でも70%とラットに比べ高く、蛋白結合率の低い代謝物の生成が遅いことが示された (p.137 表へ-13)。

また、[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコソップ®投与では、投与後0.5、2時間におけるラットでの *in vivo* 蛋白結合率は約90%であり、[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ®に比べ蛋白結合率の低い代謝物の生成が遅いことが示された (p.137 表へ-13)。エメチンはチトクローム P-450 により代謝された後に、セファエリンと同様にグルクロン酸抱合を受けて排泄されるものと考えられる (p.138)。チトクローム P-450 活性についても種差があり<sup>3)</sup>、エメチンの消失に関してもセファエリンと同様に代謝酵素の種差が反映されているものと考えられる。

以上のことから、トコソップ®を投与した際のラット及びイヌで認められた種差は、蛋白結合率の差に起因する分布容積の違い、代謝酵素の差に起因する消失段階における種差等が原因と考えられる。

## 2) 吸収部位

雄ラットの消化管結紮ループ（胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸）内に[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ® 0.5 mL/kg を単回投与し、投与後1時間の血漿中放射能濃度、消化管内残存量を測定した。[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコソップ®についても、同様に測定した。

### ① [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコソップ®投与

各ループからの吸収は、回腸、十二指腸が大きく、空腸及び結腸からは僅かであり、胃からはほとんど吸収されなかった (表へ-7)。これらのことから、[<sup>3</sup>H]セファエリンは、十二指腸及び回腸の2つの部位から吸収されることが考えられた。

### ② [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコソップ®投与

血漿中放射能濃度は、回腸及び結腸ループ内投与が高く、十二指腸、空腸、胃では低値であり、消化管内残存率は胃を除くすべての検討部位で同程度であった (表へ-7)。これらのことから[<sup>3</sup>H]エメチンは、十二指腸以降の腸管の全吸収部位から吸収されることが考えられた。

表へー7 ラット消化管結紮ループに<sup>[3H]</sup>セファエリン添加トコンロップ、<sup>[3H]</sup>エメチン添加トコンロップを投与したときの消化管内残存率

	<sup>[3H]</sup> セファエリン添加トコンロップ		<sup>[3H]</sup> エメチン添加トコンロップ	
	血漿中濃度(ng/mL)	消化管内残存率(%)	血漿中濃度(ng/mL)	消化管内残存率(%)
胃	0.258±0.013	103±3	0.399±0.075	93.5±1.8
十二指腸	52.6±19.3	87.0±3.8	1.92±0.32	89.4±3.5
空腸	14.5±3.1	93.2±3.5	1.22±0.11	84.6±3.0
回腸	35.0±1.9	74.0±5.3	4.93±0.06	84.8±0.3
結腸	5.48±1.67	95.2±19.5	4.58±0.26	78.9±2.3

n=3、平均値±S.D.

<sup>[3H]</sup>セファエリン二塩酸塩として0.43 mg/kg、<sup>[3H]</sup>エメチン二塩酸塩として0.28 mg/kg 投与

- 1) 薬物代謝の比較生化学, 加藤隆一及び鎌滝哲也 編著, 清至書院, pp431-451(1983)
- 2) Comparison in different species of biliary bilirubin-IX $\alpha$  conjugates with the activities of hepatic and renal bilirubin-IX $\alpha$ -uridine diphosphate glycosyltransferases, J. Fevery, M. Van de vijver, R. Michiels and K. P. M. Heirwegh, Biochem. J. 164, 737-746(1977)
- 3) 薬物代謝の比較生化学, 加藤隆一及び鎌滝哲也 編著, 清至書院, pp144-156(1983)



## (2) 分布

### 1) 単回投与後の臓器・組織内濃度

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンソップ® 0.5 mL/kg を雄ラット及び幼若雄ラットに単回経口投与し、放射能の組織濃度を測定した。 [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップ® についても同様に測定した。

#### ① [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンソップ® 投与

ラットでは、血漿中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値に達した。組織内放射能濃度は胃では投与後 0.5 時間、その他の組織では 2、8 または 24 時間に最高値を示した。放射能は消化管、肝臓、腎臓、膀胱、肺、腸間膜リンパ節等に広く分布し、特に消化管に高濃度に認められた。投与後 168 時間には血漿中放射能濃度は検出限界以下になり、体内残存率は投与量の約 0.6 % にまで減少した (表へー8)。

幼若ラットでは、血漿中放射能濃度は投与後 8 時間に最高値に達し、胃及び大腸を除く大部分の組織は投与後 24 時間に最高値を示した。組織内放射能は、投与後 24 時間までは消化管に高く分布し、その他の組織にそれぞれ投与量の約 1~5 % が分布した。投与後 336 時間における放射能の体内残存率は投与量の約 2.939 % であった。投与後 168 時間の血漿中濃度は最高濃度の約 7.8 % に減少し、336 時間では検出限界以下となった (表へー9)。幼若ラットの組織内放射能濃度は、消化管を除くほとんどの組織でラットより高い値となり、幼若ラットはラットより組織内濃度が高く、消失が遅いと考えられた。

表 へー8 [14]セファエリン添加トコソラップをラットに0.5 mL/kg<sup>1</sup>単回投与したときの臓器・組織内濃度

組織	濃度 (ng eq./g or mL)				
	0.5時間	2時間	8時間	24時間	168時間
血液	7.727 ± 2.023	19.18 ± 6.01	2.533 ± 0.263	0.8421 ± 0.2202	0.1667 ± 0.0119
血漿	11.12 ± 3.19	27.24 ± 7.76	2.602 ± 0.066	0.6604 ± 0.1340	N.D.
脳	0.8673 ± 0.1258	1.884 ± 0.649	1.188 ± 0.383	1.196 ± 0.590	N.D.
心臓	4.295 ± 0.531	14.28 ± 5.89	30.47 ± 6.08	16.45 ± 5.00	0.5755 ± 0.1476
肺	12.21 ± 3.00	46.34 ± 20.88	87.50 ± 14.02	53.79 ± 15.47	1.543 ± 0.035
肝臓	137.8 ± 35.8	383.4 ± 128.3	418.8 ± 72.3	62.91 ± 14.40	2.472 ± 0.409
腎臓	35.67 ± 8.56	70.82 ± 51.14	74.31 ± 8.04	39.64 ± 11.20	1.543 ± 0.116
精巣	1.587 ± 0.283	4.363 ± 0.835	2.376 ± 0.243	2.409 ± 0.482	1.368 ± 0.534
胃	1451 ± 346	431.9 ± 573.1	35.73 ± 4.45	18.13 ± 4.37	1.166 ± 0.630
小腸	1575 ± 761	2084 ± 405	380.7 ± 92.0	36.10 ± 14.33	2.074 ± 0.563
大腸	14.17 ± 12.82	142.5 ± 170.4	266.1 ± 64.2	37.77 ± 8.80	N.D.
下垂体	5.607 ± 1.731	16.10 ± 4.87	39.35 ± 6.67	87.53 ± 38.92	29.45 ± 17.02
甲状腺	7.728 ± 1.521	29.10 ± 12.77	59.54 ± 10.38	52.20 ± 7.29	3.021 ± 1.055
骨髄	4.518 ± 1.414	13.30 ± 4.08	25.45 ± 4.48	41.80 ± 6.14	2.147 ± 0.428
眼球	1.228 ± 0.379	4.060 ± 1.520	5.813 ± 0.947	11.11 ± 4.17	1.051 ± 0.153
顎下腺	5.526 ± 1.443	16.23 ± 5.96	31.09 ± 5.29	61.25 ± 24.55	1.730 ± 0.494
胸腺	2.110 ± 0.427	5.696 ± 1.645	8.061 ± 1.365	17.33 ± 7.82	2.190 ± 0.471
副腎	7.545 ± 2.154	23.07 ± 9.10	71.61 ± 15.63	94.46 ± 25.88	2.159 ± 0.321
脾臓	8.381 ± 2.260	30.54 ± 13.32	97.22 ± 16.57	76.02 ± 9.72	2.678 ± 0.442
膵臓	5.980 ± 2.481	15.27 ± 6.36	36.44 ± 6.70	27.93 ± 4.57	0.6835 ± 0.0681
褐色脂肪	3.409 ± 0.895	12.09 ± 4.82	35.95 ± 2.12	45.03 ± 13.13	1.316 ± 0.198
脂肪	1.919 ± 0.728	5.204 ± 2.897	6.022 ± 1.505	6.364 ± 1.010	N.D.
筋肉	0.7315 ± 0.2049	2.050 ± 1.046	1.524 ± 0.225	1.566 ± 0.704	0.06713 ± 0.00387
腸管膜)カ節	13.72 ± 5.46	35.40 ± 16.06	72.31 ± 43.70	91.81 ± 29.88	2.334 ± 0.261
皮膚	2.135 ± 0.536	5.438 ± 2.103	3.082 ± 0.579	3.653 ± 0.530	0.2403 ± 0.0136
膀胱	32.71 ± 36.10	68.56 ± 26.11	16.93 ± 0.87	11.50 ± 4.13	N.D.
尿体	3.865 ± 0.940	7.901 ± 1.638	8.504 ± 3.789	6.140 ± 1.149	0.8283 ± 0.1372

n = 3, 平均値 ± S.D.

1) [14]セファエリン二塩酸塩として0.436 mg/kg

表 6-9-9 [1]セファエリン添加コクサアを幼若ラットに0.5 mL/kg<sup>1)</sup>単回投与したときの臓器・組織内濃度

組織	濃度 (ng eq./g or ml)						
	0.5時間	2時間	8時間	24時間	168時間	336時間	
血液	3.807 ± 2.024	6.680 ± 2.869	16.33 ± 7.01	15.71 ± 1.24	1.390 ± 0.432	N.D.	
血漿	2.732 ± 1.123	4.082 ± 1.215	14.10 ± 6.81	10.86 ± 1.11	1.104 ± 0.445	N.D.	
脳	0.2998 ± 0.1615	0.8004 ± 0.5862	3.550 ± 0.800	9.335 ± 1.212	1.868 ± 0.614	N.D.	
心臓	4.851 ± 3.239	21.69 ± 16.96	56.80 ± 6.70	99.84 ± 7.16	11.07 ± 5.53	0.6038 ± 0.0567	
肺	14.62 ± 9.21	51.63 ± 37.80	136.2 ± 22.3	269.5 ± 14.9	34.40 ± 13.49	3.804 ± 0.376	
肝臓	90.60 ± 56.64	188.1 ± 83.1	450.4 ± 139.9	402.0 ± 51.6	44.52 ± 22.19	3.695 ± 0.487	
腎臓	6.735 ± 3.199	25.43 ± 14.67	106.8 ± 15.0	221.5 ± 14.0	31.36 ± 13.48	2.557 ± 0.427	
精巣	N.D.	3.060 ± 1.903	9.619 ± 1.882	35.15 ± 4.18	11.41 ± 9.55	1.713 ± 0.305	
胃	6800 ± 4228	3000 ± 698	1450 ± 395	583.5 ± 467.0	6.590 ± 2.857	N.D.	
小腸	3966 ± 773	3242 ± 475	4492 ± 1423	4508 ± 629	996.4 ± 455.9	1.537 ± 0.257	
大腸	19.55 ± 27.55	9.288 ± 5.797	608.7 ± 234.4	1193 ± 283	2149 ± 522	35.12 ± 36.76	
下垂体	N.D.	32.69 ± 21.23	70.51 ± 18.81	249.1 ± 13.4	45.88 ± 25.60	N.D.	
甲状腺	N.D.	35.99 ± 19.35	73.54 ± 1.82	223.3 ± 27.1	24.71 ± 9.62	N.D.	
顎下腺	1.644 ± 0.970	9.230 ± 4.713	34.46 ± 4.35	104.0 ± 7.9	14.93 ± 5.40	0.9746 ± 0.1043	
胆球	0.9502 ± 0.4613	3.902 ± 3.104	17.85 ± 4.06	48.21 ± 9.65	16.79 ± 5.07	1.138 ± 0.195	
膵腺	0.9781 ± 0.4240	4.740 ± 3.805	18.16 ± 1.67	61.71 ± 17.52	14.79 ± 3.94	1.040 ± 0.135	
副腎	7.224 ± 1.762	22.37 ± 4.50	64.25 ± 27.52	192.6 ± 126.1	36.68 ± 16.04	2.638 ± 0.959	
脾臓	3.846 ± 2.364	19.05 ± 11.83	65.30 ± 1.52	143.8 ± 12.4	23.83 ± 9.24	1.850 ± 0.406	
褐色脂肪	29.73 ± 38.67	12.23 ± 8.56	50.27 ± 10.24	143.1 ± 16.0	27.63 ± 6.79	0.7365 ± 0.1368	
脂肪	5.773 ± 3.292	22.25 ± 14.73	72.15 ± 23.66	85.71 ± 11.87	16.82 ± 6.24	1.977 ± 0.294	
筋肉	2.937 ± 1.483	5.926 ± 2.286	18.43 ± 6.33	54.22 ± 10.18	6.983 ± 2.658	N.D.	
皮膚	1.876 ± 0.992	4.566 ± 2.030	18.29 ± 1.53	41.84 ± 2.33	4.628 ± 1.951	N.D.	
膀胱	1.638 ± 0.334	4.599 ± 2.773	20.18 ± 3.15	46.57 ± 3.98	13.90 ± 3.90	1.352 ± 0.152	
膀胱	1.286 ± 0.311	4.141 ± 2.218	18.54 ± 2.39	42.80 ± 14.99	12.47 ± 9.76	1.087 ± 0.260	
尿体	4.642 ± 0.307	7.978 ± 4.159	28.02 ± 8.08	52.72 ± 3.10	10.14 ± 4.18	0.5333 ± 0.0208	

n = 3, 平均値 ± S.D.

1) [1]セファエリン二塩酸塩として 0.43 mg/kg

## ② [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンロップ投与

ラットでは、血漿中放射能濃度は投与後 2 時間に最高値に達した。また、大部分の組織では投与後 8 または 24 時間に最高値を示した。放射能は消化管に高濃度に認められ、下垂体は投与後 168 時間に、精巣は投与後 336 時間に最高値を示し、残留性が高いことが示された。投与後 672 時間における体内残存率は、投与量の約 1.3 %であった。大部分の組織でセファエリンより高い放射能濃度を示し、組織移行性が大きかった (表へー10)。

幼若ラットでは、血漿中放射能濃度は投与後 168 時間に最高値に達し、大部分の組織は投与後 24 時間に最高値を示した。消化管は全時点を通じて高い放射能が認められた。組織内放射能は、投与後 24 時間以降、肝臓、皮膚、筋肉、脂肪、肺、腎臓においてそれぞれ投与量の約 1~10 %が分布した。投与後 336 時間における放射能の体内残存率は、投与量の約 43.49 %であった。投与後 336 時間の血漿中濃度は、最高濃度の 12.1 %に減少した。幼若ラットの組織中放射能濃度は、消化管を除く多くの組織でラットより高い値となり、幼若ラットはラットより組織内濃度が高く、消失が遅いと考えられた (表へー11)。

表 へー10 [14] エメチン添加トコソグアをラットに0.5 mL/kg<sup>1)</sup> 単回投与したときの臓器・組織内濃度

組織	濃度 (ng eq. / g or mL)						
	0.5時間	2時間	3時間	24時間	168時間	336時間	672時間
血液	3.086 ± 1.185	8.113 ± 3.048	3.186 ± 0.136	2.074 ± 0.190	0.4225 ± 0.1158	0.1303 ± 0.0132	N.D.
血漿 (dry)	4.365 ± 2.073	10.05 ± 5.02	0.7789 ± 0.1335	0.3262 ± 0.0454	0.07258 ± 0.01246	N.D.	N.D.
血漿 (wet)	4.821 ± 2.349	11.11 ± 5.43	2.024 ± 0.1671	1.624 ± 0.2796	0.6420 ± 0.1776	0.1603 ± 0.0445	N.D.
脳	0.7539 ± 0.3341	2.466 ± 1.129	2.853 ± 0.302	4.932 ± 0.203	1.993 ± 0.532	0.7427 ± 0.0449	N.D.
心臓	6.999 ± 3.319	23.88 ± 2.93	117.1 ± 17.2	95.40 ± 16.08	23.21 ± 4.06	11.75 ± 0.56	4.508 ± 0.280
肺	27.03 ± 8.31	83.49 ± 17.22	550.3 ± 58.8	610.8 ± 60.1	113.2 ± 11.3	44.16 ± 3.97	9.292 ± 3.207
肝臓	138.7 ± 69.1	485.3 ± 73.8	1685 ± 74	497.1 ± 39.6	87.25 ± 14.20	33.04 ± 6.12	5.445 ± 1.224
腎臓	18.46 ± 9.27	58.86 ± 7.39	362.7 ± 44.5	446.2 ± 28.1	81.11 ± 12.22	29.06 ± 4.20	7.530 ± 1.650
精巣	0.8686 ± 0.3934	3.459 ± 0.939	3.944 ± 0.654	6.531 ± 1.068	10.76 ± 1.42	15.54 ± 2.75	11.42 ± 4.35
胃	982.5 ± 541.3	113.2 ± 31.6	61.99 ± 1.98	75.43 ± 11.92	17.80 ± 1.15	6.448 ± 0.173	2.101 ± 0.562
小腸	1973 ± 911	3501 ± 185	1354 ± 331	201.5 ± 26.3	38.01 ± 9.19	11.35 ± 0.57	4.433 ± 1.144
大腸	84.32 ± 121.58	240.4 ± 70.8	188.6 ± 23.6	104.8 ± 22.5	23.22 ± 3.99	7.824 ± 1.065	1.906 ± 0.599
下垂体	14.66 ± 8.35	38.31 ± 8.24	142.3 ± 13.3	381.8 ± 95.0	600.3 ± 141.6	530.7 ± 280.3	306.4 ± 244.3
甲状腺	27.96 ± 24.38	53.32 ± 18.69	380.1 ± 23.3	411.1 ± 99.0	111.0 ± 38.3	40.43 ± 30.30	16.97 ± 3.71
骨髄	10.05 ± 5.55	23.76 ± 4.34	97.77 ± 6.75	287.2 ± 36.7	167.1 ± 19.6	57.23 ± 5.79	12.34 ± 5.36
眼球	1.182 ± 0.515	2.806 ± 0.317	20.69 ± 2.14	48.70 ± 2.96	20.49 ± 2.36	6.282 ± 1.667	1.249 ± 0.252
頸下腺	12.39 ± 6.31	36.37 ± 11.80	130.6 ± 15.2	354.8 ± 57.6	112.5 ± 30.8	44.33 ± 7.34	8.093 ± 3.177
胸腺	4.532 ± 2.444	13.22 ± 3.38	32.58 ± 2.37	118.5 ± 18.5	107.5 ± 9.6	43.87 ± 7.64	10.27 ± 3.27
副腎	24.02 ± 11.57	62.07 ± 24.03	245.1 ± 24.4	892.1 ± 94.2	180.1 ± 46.8	84.28 ± 19.94	22.19 ± 3.52
脾臓	20.74 ± 11.87	68.02 ± 12.89	472.5 ± 32.0	1009 ± 85	266.2 ± 21.6	104.5 ± 11.6	27.17 ± 9.68
膵臓	9.085 ± 4.040	23.60 ± 4.47	153.1 ± 41.0	141.4 ± 13.9	26.71 ± 4.22	12.35 ± 3.81	2.750 ± 0.128
褐色脂肪	8.908 ± 4.568	26.63 ± 6.64	133.7 ± 20.0	151.9 ± 18.1	30.79 ± 9.16	21.33 ± 3.84	6.281 ± 2.180
脂肪	6.197 ± 3.732	13.42 ± 3.37	19.45 ± 2.27	28.12 ± 6.65	3.614 ± 0.466	1.330 ± 0.290	0.4722 ± 0.2439
筋肉	1.997 ± 1.074	4.484 ± 1.156	13.86 ± 3.59	19.87 ± 5.20	1.482 ± 0.615	1.345 ± 0.090	0.2565 ± 0.0887
腸間膜リンパ節	10.37 ± 6.64	40.77 ± 15.61	246.4 ± 162.7	629.7 ± 203.6	216.0 ± 13.7	69.11 ± 18.94	18.62 ± 8.21
皮膚	2.457 ± 1.452	6.138 ± 1.490	18.22 ± 3.02	51.54 ± 7.65	10.54 ± 3.63	6.611 ± 0.956	1.111 ± 0.260
膀胱	4.324 ± 1.943	8.238 ± 0.718	27.57 ± 2.82	70.40 ± 9.40	15.85 ± 9.64	6.735 ± 1.627	2.264 ± 0.795
屍体	5.094 ± 0.808	3.818 ± 1.373	10.74 ± 1.13	21.96 ± 3.94	7.103 ± 1.790	3.777 ± 0.550	0.7606 ± 0.2602

n = 3, 平均値 ± S. D.

1) [14] エメチン二塩酸塩として0.262~0.28 mg/kg

表へ-11 「H」エメチン添加コソツグを幼若ラットに0.5 ml/kg<sup>1)</sup>単回投与したときの臓器・組織内濃度

組織	濃度 (ng eq. /g or mL)						
	0.5時間	2時間	8時間	24時間	168時間	336時間	
血液	1.128 ± 0.319	3.787 ± 0.486	6.238 ± 1.460	10.27 ± 0.61	7.163 ± 0.563	1.133 ± 0.075	
血漿	0.4363 ± 0.0766	1.211 ± 0.247	1.472 ± 0.388	2.001 ± 0.314	2.619 ± 0.418	0.3173 ± 0.1651	
脂	0.2537 ± 0.2136	1.389 ± 0.209	7.369 ± 0.748	15.99 ± 4.03	8.762 ± 0.549	3.160 ± 0.589	
心臓	2.255 ± 0.986	27.18 ± 1.92	94.02 ± 16.52	120.5 ± 15.9	78.11 ± 3.14	26.31 ± 4.20	
肺	7.414 ± 3.222	80.64 ± 10.42	271.3 ± 58.7	462.9 ± 70.0	295.2 ± 21.7	149.7 ± 24.6	
肝臓	40.10 ± 15.95	321.1 ± 47.6	758.9 ± 60.2	669.1 ± 92.8	397.7 ± 83.9	189.7 ± 40.6	
腎臓	2.456 ± 0.641	34.74 ± 4.33	171.6 ± 40.5	299.3 ± 40.6	235.8 ± 13.6	95.28 ± 14.32	
精巣	N.D.	3.533 ± 0.314	19.79 ± 4.63	52.78 ± 11.74	60.86 ± 2.42	20.07 ± 1.68	
胃	3304 ± 663	1508 ± 73	729.3 ± 97.8	831.8 ± 263.6	18.31 ± 7.49	5.795 ± 0.955	
小腸	1348 ± 194	1848 ± 287	2000 ± 463	1524 ± 295	1221 ± 212	78.37 ± 31.19	
大腸	3.432 ± 2.960	15.88 ± 11.59	104.2 ± 3.4	214.5 ± 21.1	491.3 ± 38.8	133.3 ± 24.3	
下垂体	N.D.	29.19 ± 3.49	214.5 ± 33.4	274.4 ± 14.1	180.7 ± 8.3	97.15 ± 0.85	
甲状腺	N.D.	60.50 ± 8.22	185.7 ± 76.8	337.9 ± 58.1	206.6 ± 17.6	91.26 ± 3.35	
顎下腺	0.7919 ± 0.2988	12.35 ± 2.33	70.32 ± 15.57	154.0 ± 27.4	122.4 ± 9.8	46.28 ± 7.33	
眼球	0.4204 ± 0.1977	4.514 ± 0.605	25.03 ± 7.98	54.66 ± 17.70	55.72 ± 9.26	18.59 ± 0.51	
胸腺	N.D.	8.163 ± 2.572	42.94 ± 9.09	102.9 ± 20.5	123.7 ± 15.4	82.55 ± 10.86	
副腎	N.D.	31.41 ± 3.49	171.7 ± 59.4	458.7 ± 246.4	323.7 ± 232.5	140.5 ± 47.4	
脾臓	1.441 ± 0.506	32.50 ± 11.43	155.1 ± 34.9	269.8 ± 44.2	320.9 ± 36.6	150.1 ± 32.7	
膵臓	1.723 ± 0.950	18.50 ± 2.97	83.81 ± 18.75	154.6 ± 29.0	99.91 ± 25.02	25.50 ± 5.03	
褐色脂肪	2.621 ± 1.077	27.00 ± 9.68	96.86 ± 24.45	105.9 ± 39.5	126.9 ± 54.0	53.13 ± 15.85	
脂肪	N.D.	6.919 ± 2.053	34.67 ± 4.32	54.34 ± 20.73	32.40 ± 11.87	8.633 ± 2.919	
筋肉	0.5434 ± 0.4845	5.617 ± 0.397	24.84 ± 18.63	53.77 ± 15.87	32.36 ± 8.84	6.741 ± 1.039	
皮膚	0.4359 ± 0.1009	5.007 ± 1.218	30.05 ± 6.26	63.09 ± 9.03	76.96 ± 10.26	35.40 ± 6.87	
膀胱	N.D.	4.057 ± 0.390	29.82 ± 10.32	71.87 ± 12.96	40.60 ± 40.73	27.54 ± 1.40	
屍体	4.748 ± 1.179	9.462 ± 0.941	39.35 ± 9.65	70.26 ± 12.18	60.56 ± 4.85	6.597 ± 0.564	

n = 3, 平均値 ± S.D.

1) 「H」エメチン二塩酸塩として0.28 mg/kg

## 2) 全身オートラジオグラフィー

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トシロップ 0.5 mL/kg を雌雄ラットに単回経口投与し、0.5、2、8、24、168 時間後の全身オートラジオグラムを作成した。 [<sup>3</sup>H]エメチン添加トシロップ についても同様に作成した。

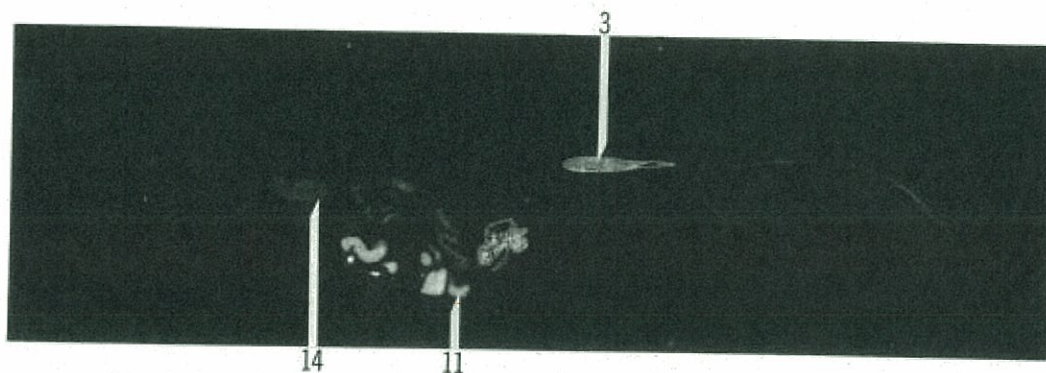
### ① [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トシロップ 投与

放射能は、雌雄ラットにおいて消化管、肝臓、膀胱尿に分布し、次いで脾臓、腎臓、肺、心臓、甲状腺への分布が認められた (図へー18、19)。

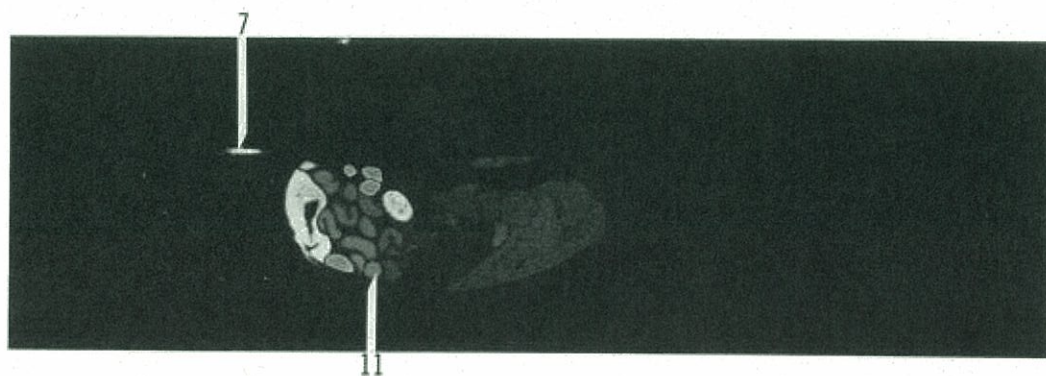
### ② [<sup>3</sup>H]エメチン添加トシロップ 投与

放射能は、雌雄ラットにおいて消化管、肝臓に分布し、次いで腎臓、脾臓、甲状腺、肺、下垂体、副腎への分布が認められた (図へー20、21)。

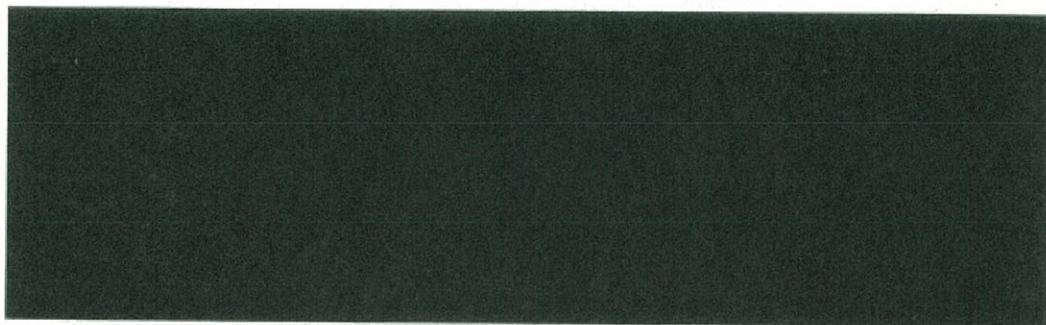
0.5 時間



8 時間



168 時間

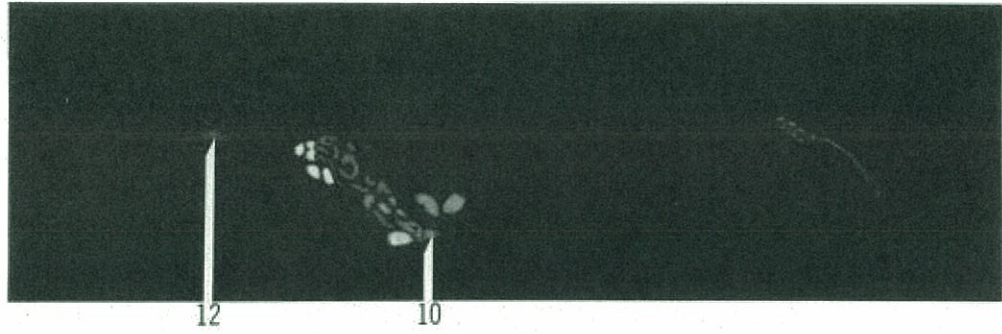


3 : 食道内容物、7 : 大腸内容物、11 : 小腸内容物、14 : 膀胱

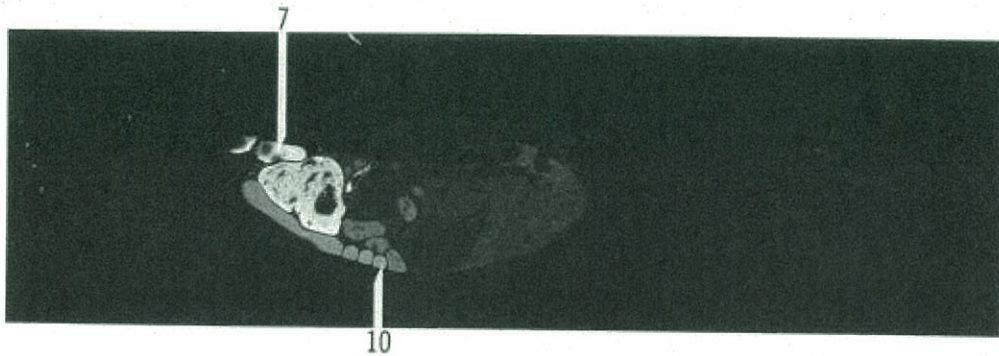
図へー18  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加コンシロップを雄ラットに投与したときの全身オートラジオグラム



0.5 時間



8 時間



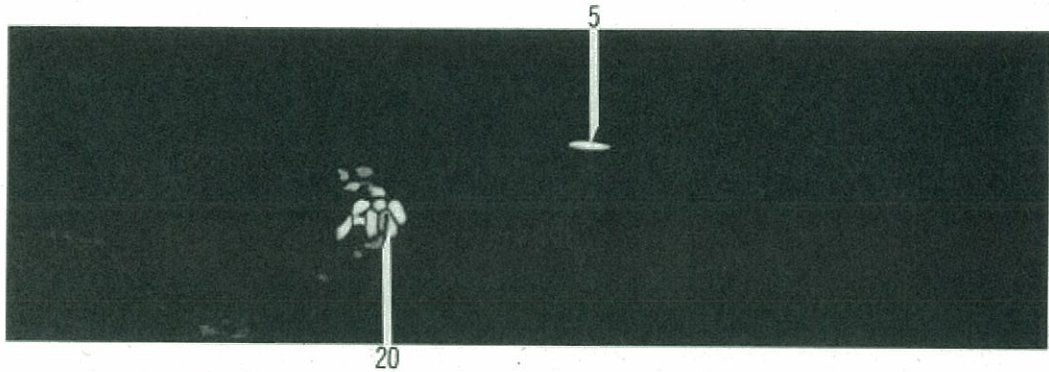
168 時間



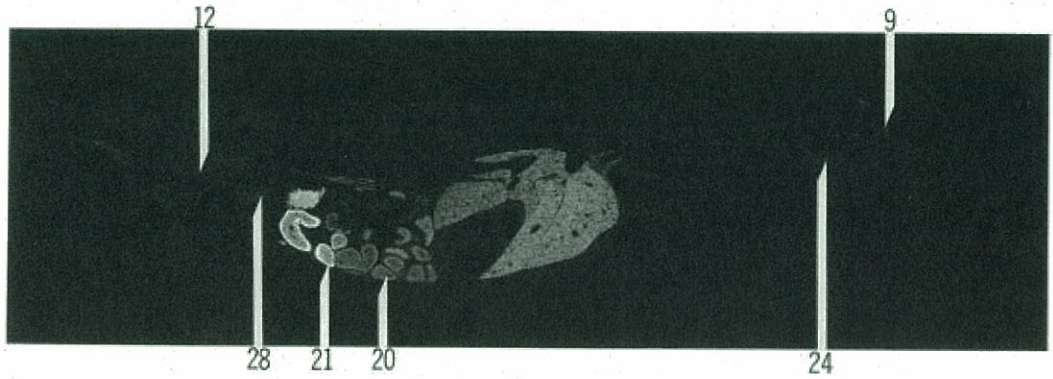
7 : 大腸内容物、10 : 小腸内容物、12 : 膀胱

図へー19  $[^3\text{H}]$ セファエリン添加トコンロップを雌ラットに投与したときの  
全身オートラジオグラム

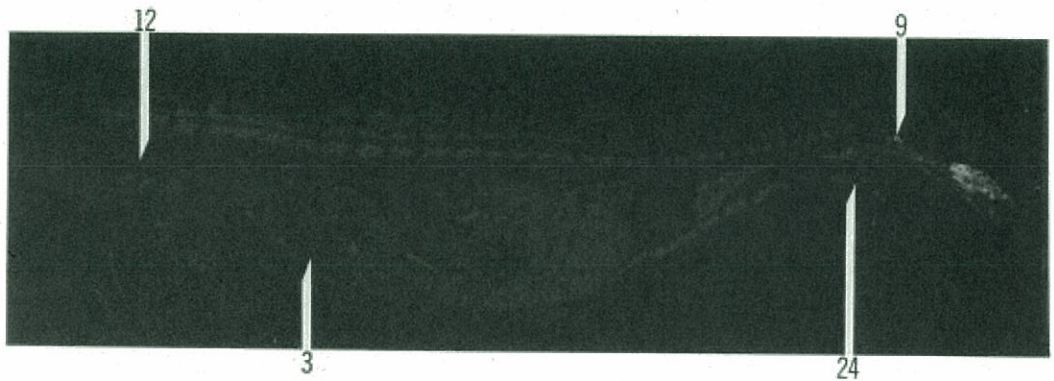
0.5 時間



8 時間



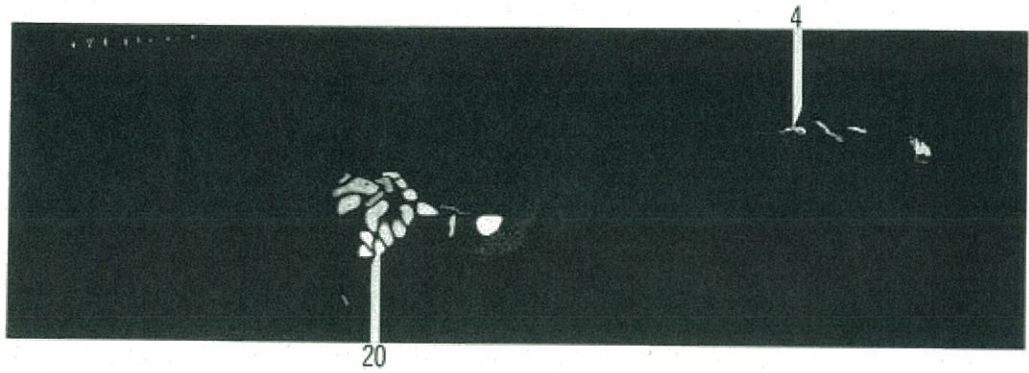
168 時間



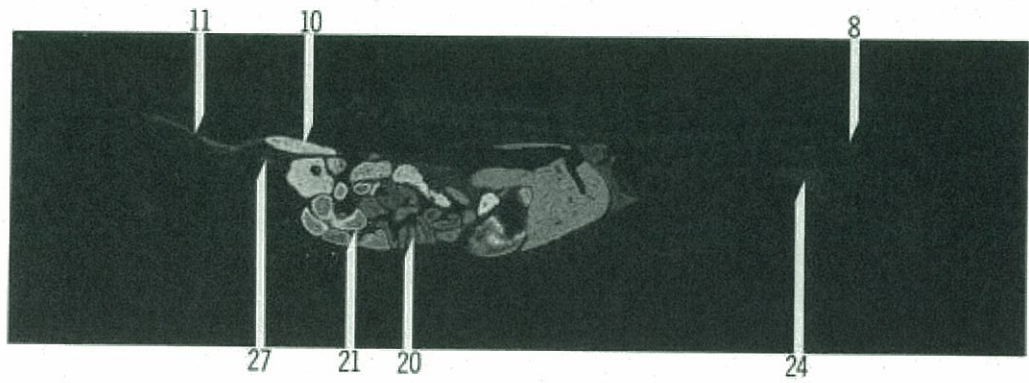
3 : 盲腸内容物、5 : 食道内容物、9 : 下垂体、12 : 大腸、  
20 : 小腸内容物、21 : 小腸、24 : 顎下腺、28 : 膀胱

図へー20  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トキシロップを雄ラットに投与したときの  
全身オートラジオグラム

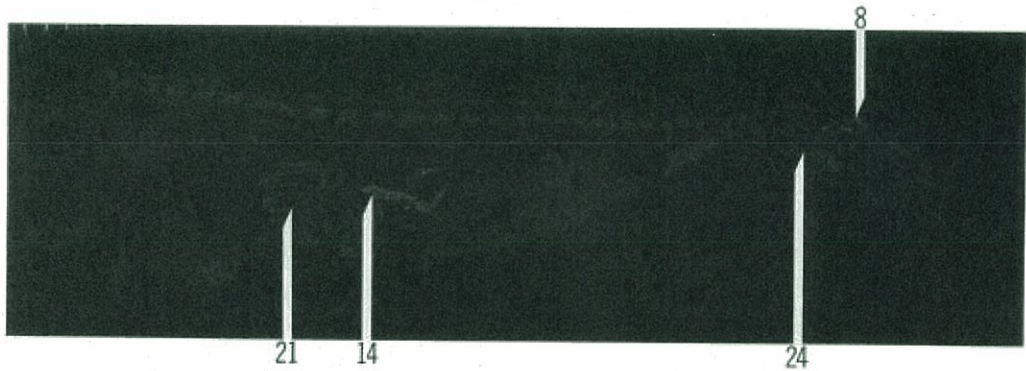
0.5 時間



8 時間



168 時間



4 : 盲腸内容物、8 : 下垂体、10 : 大腸内容物、11 : 大腸、14 : 腸間膜リンパ節  
20 : 小腸内容物、21 : 小腸、24 : 顎下腺、28 : 膀胱

図へー21  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トキシロップを雌ラットに投与したときの  
全身オートラジオグラム

### 3) 血漿蛋白との結合

#### ① *in vitro* 蛋白結合率

ラット、イヌ及びヒト血漿に<sup>3</sup>Hセファエリンを *in vitro* 添加したときの血漿蛋白への結合率を限外ろ過法により測定した。<sup>3</sup>Hエメチンについても同様に測定した。

##### i) <sup>3</sup>Hセファエリンの蛋白結合率

ラット血漿での結合率は、濃度域 0.39~100 ng/mL において 69.9~75.0 % であった。イヌ血漿では濃度域 40~5000 ng/mL において 90.0~96.1 % であり、5000 ng/mL では結合率の低下傾向が認められた。ヒト血漿では濃度域 1.56~100 ng/mL において 92.1~93.7 % であった (表へー12)。ヒト及びイヌはラットに比べ高い結合率を示し、種差が見られた。

##### ii) <sup>3</sup>Hエメチンの蛋白結合率

ラット血漿での結合率は、濃度域 0.39~100 ng/mL において 71.4~87.3 % であり、25 ng/mL 以上では結合率の低下傾向が認められた。イヌ血漿では濃度域 40~5000 ng/mL において、89.9~96.7 % であり、5000 ng/mL では結合率の低下傾向が認められた。ヒト血漿では濃度域 0.39~100 ng/mL において、91.8~97.2 % であった (表へー12)。

表へー12 *in vitro* での<sup>3</sup>Hセファエリン及び<sup>3</sup>Hエメチンの血漿蛋白質との結合率 (%)

	動物	濃度 (ng/mL)				
		ラット: 0.39 イヌ: 8 ヒト: 0.39	ラット: 1.56 イヌ: 40 ヒト: 1.56	ラット: 6.25 イヌ: 200 ヒト: 6.25	ラット: 25 イヌ: 1000 ヒト: 25	ラット: 100 イヌ: 5000 ヒト: 100
<sup>3</sup> Hセファエリン	ラット	69.9±1.4	75.0±0.1	71.6±1.1	72.5±0.5	73.3±0.3
	イヌ	-	96.1±0.4	96.1±0.1	95.6±0.2	90.0±0.2
	ヒト	-	93.3±0.1	93.7±0.2	93.5±0.2	92.1±1.7
<sup>3</sup> Hエメチン	ラット	86.1±2.9	87.3±0.2	83.0±0.9	76.8±0.3	71.4±0.5
	イヌ	-	96.7±1.2	96.3±0.4	95.8±0.1	89.9±0.3
	ヒト	91.8±1.5	96.4±0.9	97.2±0.1	97.2±0.3	97.1±0.1

n=3、平均値±S. D.、-: 検出できず

#### ② *in vivo* 蛋白結合率

雄ラットおよび雄イヌに<sup>3</sup>Hセファエリン添加トキシロップ®を 0.5 mL/kg、1 mL/kg にてそれぞれ単回経口投与し、血漿中放射能の蛋白結合率を測定した。<sup>3</sup>Hエメチン添加トキシロップ®についても同様に測定した。

##### i) <sup>3</sup>Hセファエリン添加トキシロップ®投与

ラットにおける放射能の蛋白結合率は、投与後 0.5、2 時間では 31.2~32.1 % とほぼ一定の値を示したが、*in vitro* の血漿蛋白結合率 (約 70 %) を大きく下回り、蛋白結合率の低い代謝物が生成していることが示唆された。なお、投与後 8 時間以降の結合率は 6.90 % 以下に低下した。

イヌにおける放射能の蛋白結合率は投与後 4 時間までは 80 % 以上の値を示し、その後徐々

に低下し、ラットと同様に蛋白結合率の低い代謝物の生成が示唆された（表へー13）。

イヌの *in vivo* 蛋白結合率はラットに比べて高く、蛋白結合率の低い代謝物の生成はラットに比べ遅いことが示された。

ii) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップ® 投与

ラットにおける放射能の蛋白結合率は、投与後 0.5、2 時間では 87.3~87.7%と高値を示し、*in vitro* の血漿蛋白結合率と一致した。投与後 8 時間以降は著しい低下を示し、蛋白結合率の低い代謝物の存在が示唆された。

イヌにおける放射能の蛋白結合率は投与後 0.5、1 時間では 90.3~90.6%と高値を示し、*in vitro* の血漿蛋白結合率と一致した。投与後 4 時間以降は徐々に低下し、蛋白結合率の低い血漿中代謝物の存在が示唆された（表へー13）。

ラットに比べイヌでは、蛋白結合率の低い代謝物の生成が遅いことが示された。

表へー13 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンソップ® 及び [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップ® 単回投与後の *in vivo* 血漿蛋白結合率

	投与量 (mL/kg)	時間 (h)	蛋白結合率 (%)	
			[ <sup>3</sup> H]セファエリン添加 トコンソップ®	[ <sup>3</sup> H]エメチン添加 トコンソップ®
ラット	0.5 <sup>1)</sup>	0.5	31.2±4.2	87.3±2.4
		2	32.1±2.3	87.7±6.1
		8	6.90±7.12	29.4±1.5
		24	1.88±4.59	17.6±11.7
		168	6.93±10.7	4.45±13.51
イヌ	1 <sup>2)</sup>	0.5	88.1±0.8	90.6±4.6
		1	86.3±1.5	90.3±3.9
		4	82.2±2.5	86.2±6.3
		12	70.1±3.9	78.2±10.3
		24	56.6±4.9	68.3±10.4

n=3、平均値±S.D.

1) [<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 0.427 mg/kg、 [<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩として 0.262 mg/kg

2) [<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 0.818 mg/kg、 [<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩として 0.494 mg/kg

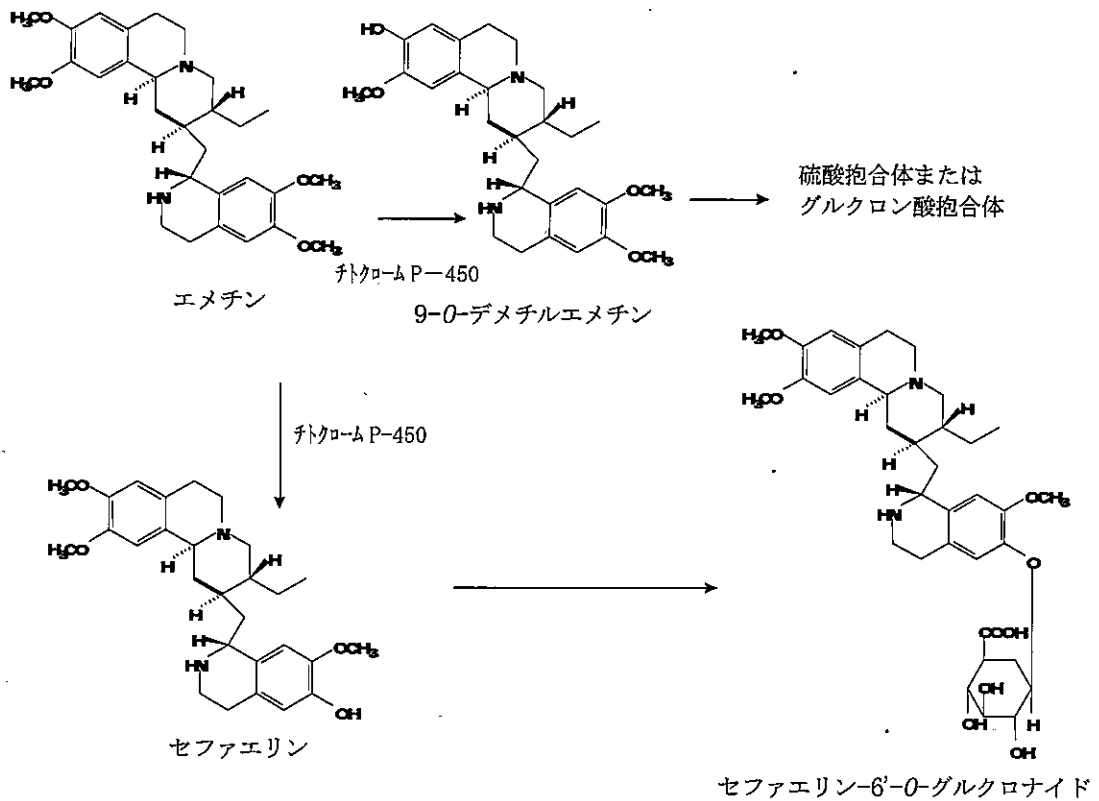
ラット採血：全採血、イヌ採血：経時採血（2 mL/時点）

(3) 代謝

1) 代謝物検索

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トキシロップ<sup>®</sup>を雄ラットに経口投与し、胆汁中の代謝物を TLC を用いて検索し、HPLC、MS を用いて構造を決定した。セファエリンの代謝物としてグルクロン酸抱合体であるセファエリン-6'-O-グルクロナイドが認められた。

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ<sup>®</sup>を雄ラットに経口投与し、胆汁中の代謝物を酵素水解後 HPLC を用いて検索し、LC/MS/MS を用いて構造を決定した。脱メチル体であるセファエリン及び 9-O-デメチルエメチンの存在が明らかになった (図へー22)。



図へー22 ラットにおけるセファエリン及びエメチンの推定代謝経路

## 2) 代謝物組成

### ① 胆汁、尿及び糞中の代謝物

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トキシロップ® 0.5 mL/kg を雄ラットに経口投与後、48 時間までの胆汁、尿及び糞中の代謝物の排泄率を測定した。同様に [<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ® についても測定した。

#### i) [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トキシロップ® 投与

投与後 48 時間までに投与量のほぼ 100 %が尿、糞及び胆汁中に排泄された。胆汁、尿及び糞中代謝物を TLC により分離定量したところ、胆汁中放射能の 79.5 %、尿中放射能の 84.3 %がセファエリン-6'-0-グルクロナイドであり、糞中放射能の 42.4 %はセファエリンであった (表へー14)。この結果から、セファエリンはその大部分がグルクロン酸抱合体として排泄されることが明らかになった。

表へー14 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トキシロップ® をラット単回経口投与後の胆汁、尿及び糞中における未変化体及び代謝物の割合<投与量に対する %>

	総放射能	セファエリン	セファエリン-6'-0- グルクロナイド
胆汁	57.5±5.6 (100)	N. D.	45.5±2.7 (79.5±3.7)
尿	16.5±4.7 (100)	N. D.	13.9±4.2 (84.3±3.6)
糞	29.1±8.7 (100)	12.8±5.6 (42.4±5.9)	N. D.
合計	103.0±7.3	12.8±5.6	59.4±1.6

n=3、平均値± S. D.、N. D. : 検出されず  
( ) ; 各試料中の総放射能に対する割合

#### ii) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ® 投与

投与後 48 時間までに投与量のほぼ 33 %が尿、糞及び胆汁中に排泄された。酵素水解胆汁、尿及び糞中における未変化体及び代謝物濃度を HPLC により定量したところ、胆汁中放射能の 5.80 %がエメチン、43.19 %がセファエリン、13.62 %が 9-0-デメチルエメチンであった。尿、糞中には代謝物は検出されず、未変化体のみであった (表へー15)。

この結果から、吸収されたエメチンの一部は未変化体として尿及び胆汁中に排泄され、残りは脱メチル化され、抱合された後、胆汁中から排泄されることが明らかとなった。

表へー15  $[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンソップをラット単回経口投与後の酵素水解胆汁、尿及び糞中における未変化体及び代謝物の割合(投与量に対する%)

	総放射能	エメチン	セファエリン	9-O-デメチル エメチン
水解胆汁	6.93±1.95 (100)	0.40±0.12 (5.80±1.03)	3.06±1.15 (43.19±5.99)	0.96±0.38 (13.62±2.98)
尿	6.82±1.19 (100)	4.45±0.52 (67.55±14.07)	N. D.	N. D.
糞	19.70±5.98 (100)	13.39±5.95 (65.06±13.80)	N. D.	N. D.
合計	33.44±4.36	18.24±5.45	3.06±1.15	0.96±0.38

n=3、平均値± S. D.、N. D.: 検出されず

( ); 各試料中の総放射能に対する割合

## ② 組織中代謝物の検索

$[^3\text{H}]$ エメチン添加トコンソップをラットへ単回経口投与後 24 時間、168 時間の脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、精巣、下垂体中に存在している化合物の検索を実施した。各臓器中にはエメチンが検出され、セファエリン、9-O-デメチルエメチン及びこれらの抱合体は検出されなかった。また、組織中放射能の回収率は、50.2~153.9%であった。

以上より、セファエリンとエメチンの代謝物経路は異なっていることが明らかになった。セファエリンは水酸基を有することから、水酸基が抱合部位となるため、第二相代謝反応により、速やかに高極性代謝物となり排泄されるのに対し、エメチンでは、組織中に長時間滞留し、組織中から血漿中に戻った場合にも、第一相代謝反応により脱メチルを受けないと抱合されないことから、セファエリンに比べ排泄が遅延するものと考えられた。



### 3) 薬物代謝酵素系に対する作用

#### ① 肝薬物代謝酵素への影響

トコン流エキス 0.07 mL/kg (トコンシロップ 1 mL/kg 相当量) をラットに単回経口投与し、投与 1、3 及び 5 日後の肝薬物代謝酵素への影響を検討した。全ての検査項目 (体重、肝臓重量、ミクロゾーム蛋白含量、チトクローム P-450 含量、チトクローム b<sub>5</sub> 含量、NADPH-チトクローム C レダクターゼ活性、アニリン水酸化活性、アミノピリン N-脱メチル化活性、p-ニトロフェノール UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性、7-エトキシシマリン O-脱エチル化活性) において統計学的に有意な変化は認められず、トコン流エキスの単回経口投与による肝薬物代謝酵素系に対する影響はないものと考えられた。

#### ② 薬物代謝酵素阻害試験

セファエリン及びエメチンによるヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 薬物代謝酵素阻害試験を行った。各チトクローム P-450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の特異的基質としてそれぞれテオフィリン、トルブタミド、S-(+)-メフェニトイン、ブフラロール、テストステロンを用いた。各特異的基質に対する K<sub>i</sub> 値を表へー16 に示した。

表へー16 チトクローム P-450 特異基質に対する セファエリン及びエメチンの K<sub>i</sub> 値

CYPs	K <sub>i</sub> (μmol/L)		
	セファエリン	エメチン	陽性対照 <sup>1)</sup>
1A2	N. D.	N. D.	2.1
2C9	>500	>500	0.59
2C19	N. C.	>500	3.2
2D6	60	40	0.056
3A4	500	240	0.023

N. D. : 検出限界以下、N. C. : 夾雑ピークのため算出できず。

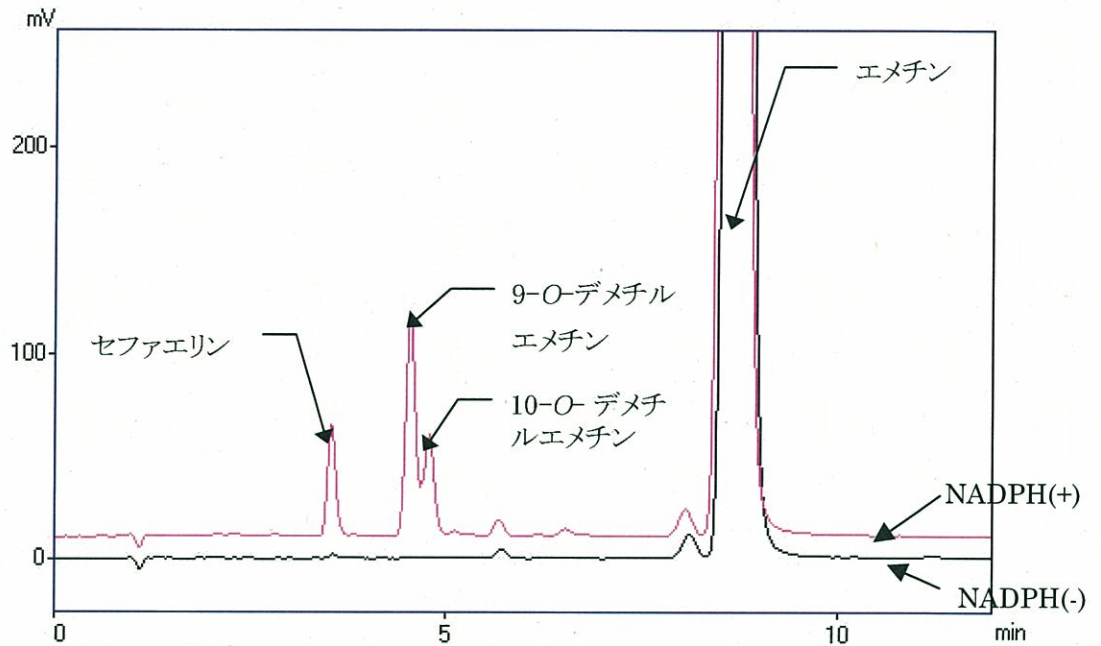
1) : フラフィリン (CYP1A2)、スルファフェナゾール (CYP2C9)、トラニルシプロミン (CYP2C19)、キニジン (CYP2D6)、ケトコナゾール (CYP3A4)

本試験によって得られた K<sub>i</sub> 値とラットにおける [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ<sup>®</sup> 及び [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンシロップ<sup>®</sup> 分布試験及び *in vivo* 血漿蛋白結合試験の結果から、臨床において薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

#### ③ エメチン代謝酵素の検討

ヒト肝ミクロゾームを用いエメチンを代謝させた場合、エメチンの代謝物としてセファエリン、9-O-デメチルエメチン、10-O-デメチルエメチンの生成が確認された。NADPH 生成系を添加しない場合は、代謝物の生成は認められなかった (図へー23)。また、チトクローム P-450 阻害剤である SKF-525A を添加したところ、濃度依存的に 3 種の代謝物の生成が減少した (表へー17)。

これらのことから、セファエリン、9-O-デメチルエメチン及び 10-O-デメチルエメチンの生成がチトクローム P-450 によって触媒されていることが確認された。



図へー23 ヒト肝ミクロゾームによるエメチンの代謝

次に、ヒトリコンピナント チトクローム P-450 分子種 (CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11) を使い、エメチンの代謝及び各代謝物の生成を観察した。CYP2D6 でセファエリン及び 9-O-デメチルエメチンの生成が、CYP3A4 でセファエリン、9-O-デメチルエメチン及び 10-O-デメチルエメチンの生成が確認された。更に、CYP3A4 の特異的阻害剤であるケトコナゾール、CYP2D6 の特異的阻害剤であるキニジンを用いてエメチン代謝に及ぼす影響を観察した。キニジンでは3種の代謝物とも減少し、ケトコナゾールでは9-O-デメチルエメチンのみが若干減少した。(表へー17)。

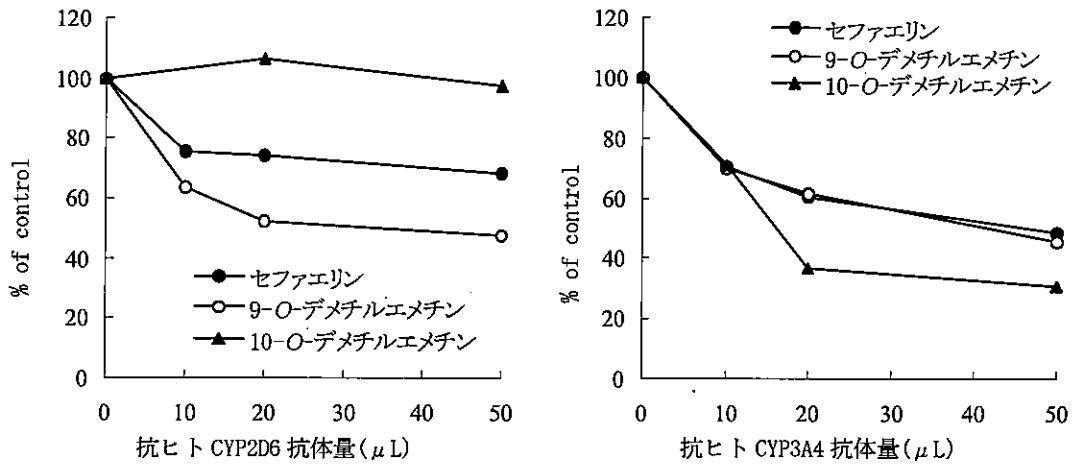
表へー17 阻害剤存在下でのエメチン各代謝物の生成率

阻害剤	濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	生成率 (%)		
		セファエリン	9-O- デメチルエメチン	10-O- デメチルエメチン
SKF525A	1	72.2 $\pm$ 1.2	66.4 $\pm$ 0.5	74.8 $\pm$ 1.7
	10	53.1 $\pm$ 2.2	47.3 $\pm$ 1.9	54.3 $\pm$ 2.5
	100	12.9 $\pm$ 0.6	8.2 $\pm$ 0.1	10.0 $\pm$ 0.1
キニジン	1	93.8 $\pm$ 9.3	88.0 $\pm$ 4.9	93.9 $\pm$ 6.9
ケトコナゾール	1	17.6 $\pm$ 1.7	17.3 $\pm$ 1.0	3.6 $\pm$ 1.2

n=3、平均値 $\pm$ S.D.

また、抗ヒト CYP2D6 抗体および抗ヒト CYP3A4 抗体を用いてエメチン代謝に及ぼす影響を観察した。抗ヒト CYP2D6 抗体によりセファエリンおよび 9-O-デメチルエメチンの生成は減少した、抗ヒト CYP3A4 抗体では 3 種の代謝物とも減少した (図へ-24)。

以上より、エメチンからセファエリン、9-O-デメチルエメチンへの代謝には主に CYP3A4 及び CYP2D6 が関与し、10-O-デメチルエメチンへの代謝には主に CYP3A4 が関与していると推察された。



図へ-24 抗体存在下でのセファエリン、9-O-デメチルエメチン及び 10-O-デメチルエメチンの生成率

(4) 排泄

1) [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ投与

① 尿、糞への排泄

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップ 0.5 mL/kg を雄ラット、1 mL/kg を雄イヌに単回経口投与し、放射能の尿、糞中への排泄率を測定した。

ラットの投与後 168 時間までの尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与量の 13.7%、95.0% であった。投与された放射能の大部分は投与後 24 時間までに排泄された。

イヌの投与後 168 時間までの尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ 19.5%、48.7% に達した。また、投与後 4 時間までの吐物中には投与量の 15.4% が回収され、尿、糞中排泄率との合計は約 84% であった (表へー18)。

表へー18 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンシロップをラット及びイヌに経口投与したときの尿、糞中の累積排泄率

動物種	投与量 (mL/kg)	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)		総排泄率 (投与量に対する %)
			尿	糞	
ラット ♂	0.5 <sup>1)</sup>	0~ 4	0.970±1.681	—	0.970±1.681
		~ 8	8.65±0.70	—	8.65±0.70
		~ 24	11.7±1.4	88.4±5.8	100±7
		~ 48	12.6±1.9	93.0±4.2	106±6
		~ 72	13.0±2.2	94.0±4.4	107±7
		~ 96	13.3±2.4	94.5±4.5	108±7
		~120	13.4±2.5	94.7±4.5	108±7
		~144	13.6±2.6	94.9±4.6	108±7
		~168	13.7±2.8	95.0±4.6	109±7
イヌ* ♂	1 <sup>2)</sup>	0~ 4	2.91±2.68	—	2.91±2.68
		~ 8	2.91±2.68	—	2.91±2.68
		~ 24	11.1±0.8	20.7±4.5	31.8±5.2
		~ 48	14.5±1.0	32.3±6.4	46.7±7.2
		~ 72	16.0±1.7	38.8±6.0	54.8±7.5
		~ 96	17.4±1.6	43.2±7.5	60.6±9.2
		~120	18.3±1.9	46.1±7.1	64.4±8.9
		~144	19.0±1.9	47.8±7.5	66.8±9.3
		~168	19.5±1.9	48.7±7.4	68.2±9.3

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

[<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 1)0.431、2)0.818 mg/kg

\*イヌ吐物中より 15.4±10.7% 回収 (0-4 時間)

## ② 胆汁中排泄

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンロップ<sup>®</sup> 0.5 mL/kg を胆管カニューレーションを施した雄ラットに単回経口投与し、放射能の胆汁、尿及び糞中への排泄率を測定した。

投与後 48 時間までの胆汁中への放射能排泄率は、投与量の 57.5 % に達し、尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ 16.5 %、29.1 % であった (表へー19)。胆汁中、尿中の排泄率の合計より、吸収率は少なくとも 74 % 以上であることが推定された。また、このときの胆汁中排泄率は、吸収量の 78 % であり、セファエリンの主たる排泄経路は胆汁中であることが明らかになった。

表へー19 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンロップ<sup>®</sup> <sup>1)</sup>をラットに経口投与したときの胆汁、尿及び糞中の累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)			総排泄率 (投与量に対する %)
	胆汁	尿	糞	
0~ 4	31.3±8.7	5.24±4.01	—	36.5±12.7
~ 8	45.0±6.5	5.24±4.01	—	50.3±10.4
~24	54.6±5.5	15.7±5.9	25.7±11.7	95.9±11.4
~48 <sup>2)</sup>	57.5±6.9	16.5±5.8	29.1±10.7	103±9

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

1) [<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 0.426 mg/kg 投与

2) 48 時間：消化管中 6.20±2.73 %、屍体中 2.19±0.40 %

## ③ 腸肝循環

[<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンロップ<sup>®</sup> を 0.5 mL/kg の用量にて雄ラットに単回経口投与後採取した胆汁を、別の雄ラットの十二指腸内に 2 mL/body の用量にて単回投与した際の胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した。

投与後 48 時間までの胆汁中への放射能の排泄率は投与量の 7.38 %、尿、糞中への放射能の排泄率は、それぞれ 2.48 %、83.5 % であった。また、この時点における消化管、屍体中にはそれぞれ投与量の 6.20 %、2.19 % の放射能が残存し、放射能の総回収率は 101.8 % であった (表へー20)。胆汁と尿の排泄率及び屍体中の残存率の合計より、投与した胆汁中放射能のうち少なくとも約 12 % が再吸収されることが明らかになった。

表へー20 [<sup>3</sup>H]セファエリン添加トコンロップ<sup>®</sup> <sup>1)</sup>をラットに経口投与した胆汁を十二指腸内に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中の累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)			総排泄率 (投与量に対する %)
	胆汁	尿	糞	
0~ 4	0.669±0.324	—	—	0.669±0.324
~ 8	3.08±0.93	0.465±0.331	—	3.54±1.24
~24	5.58±2.03	2.02±0.28	69.1±13.1	76.7±12.7
~48 <sup>2)</sup>	7.38±2.60	2.48±0.14	83.5±8.0	93.4±6.2

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

1) [<sup>3</sup>H]セファエリン二塩酸塩として 0.43 mg/kg

2) 48 時間：消化管中 6.20±2.73 %、屍体中 2.19±0.40 %

2) [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップ投与

① 尿、糞への排泄

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップ 0.5 mL/kg を雄ラット、1 mL/kg を雄イヌに単回経口投与し、放射能の尿、糞中への排泄率を測定した。

ラットの投与後 168 時間までの尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与量の 10.9%、74.0%であった。尚、屍体中に 14.5%が残存していた。

イヌの投与後 168 時間までの尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ 7.18%、18.3%に達した。また、投与後 4 時間までの吐物中には投与量の 67.0%が回収され、尿、糞中排泄率との合計は約 93%であった (表へー21)。

表へー21 [<sup>3</sup>H]エメチン添加トコンソップをラット及びイヌに経口投与したときの尿、糞中の累積排泄率

動物種	投与量 (mL/kg)	時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)		総排泄率 (投与量に対する %)
			尿	糞	
ラット ♂	0.5 <sup>1)</sup>	0~ 4	0.00±0.00	—	0.00±0.00
		~ 8	0.34±0.30	—	0.34±0.30
		~ 24	3.28±0.37	49.1±5.3	52.4±5.1
		~ 48	6.63±0.82	56.7±5.0	63.3±4.7
		~ 72	8.41±0.91	61.8±4.8	70.2±4.3
		~ 96	9.12±0.81	66.5±4.6	75.7±4.0
		~120	9.84±0.72	69.7±4.3	79.6±3.8
		~144	10.3±0.8	72.1±4.1	82.5±3.5
		~168	10.9±0.8	74.0±4.1	85.0±3.4
イヌ* ♂	1 <sup>2)</sup>	0~4	—	—	—
		~8	2.38±4.12	—	2.38±4.12
		~24	4.36±4.07	3.67±2.21	8.03±4.47
		~48	5.22±4.16	10.5±5.0	15.7±8.0
		~72	5.99±4.58	13.7±6.6	19.7±10.5
		~96	6.45±4.83	15.3±7.6	21.8±11.6
		~120	6.68±4.87	16.8±8.5	23.5±12.6
		~144	7.00±5.10	17.8±9.1	24.8±13.4
		~168	7.18±5.20	18.3±9.3	25.5±13.7

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

[<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩として 1)0.261、2)0.494 mg/kg

\*イヌ吐物中より 67.0±17.9%回収 (0-4 時間)

## ② 胆汁中排泄

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ® 0.5 mL/kg を胆管カニューレーションを施した雄ラットに単回経口投与し、放射能の胆汁、尿及び糞中への排泄率を測定した。

投与後 48 時間までの胆汁中への放射能排泄率は、投与量の 12.5 %に達し、尿、糞中への放射能排泄率は、それぞれ 9.36 %、34.1 %あった。この時点において消化管および屍体中にはそれぞれ投与量の 6.74 %および 45.6 %の放射能が残存していた（表へー22）。尿、胆汁及び屍体中の放射能の合計より、吸収率は少なくとも 67 %以上であることが推定された。

表へー22 [<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ®<sup>1)</sup>をラットに経口投与したときの胆汁、尿、糞中累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)			総排泄率 (投与量に対する %)
	胆汁	尿	糞	
0～4	3.20±1.19	0.00±0.00	—	3.20±1.19
～8	5.39±1.50	0.00±0.00	—	5.39±1.50
～24	9.50±1.26	4.19±1.80	22.7±9.0	36.4±9.5
～48 <sup>2)</sup>	12.5±0.7	9.36±1.79	34.1±6.1	56.0±5.4

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

1) [<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩として 0.261 mg/kg 投与

2) 48 時間：消化管中 5.26±0.25 %

## ③ 腸肝循環

[<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ® を 0.5 mL/kg の用量にて雄ラットに単回経口投与後採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に 2 mL/body の用量にて単回投与した際の胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した。

投与後 48 時間までの胆汁中への放射能の排泄率は投与量の 34.3 %に達し、尿、糞中への放射能の排泄率は、それぞれ 6.85 %および 62.4 %であった。また、この時点において消化管には投与量の 5.26 %の放射能が残存し、屍体中の放射能は検出限界以下であった（表へー23）。胆汁と尿の排泄率の合計より、投与した胆汁中放射能のうち少なくとも約 41.2 %が再吸収されることが明らかとなった。

表へー23 [<sup>3</sup>H]エメチン添加トキシロップ®<sup>1)</sup>をラットに経口投与した胆汁を十二指腸内に単回投与したときの胆汁、尿及び糞中の累積排泄率

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する %)			総排泄率 (投与量に対する %)
	胆汁	尿	糞	
0～4	5.60±5.01	—	—	5.60±5.01
～8	27.9±6.7	2.56±2.41	—	30.4±8.5
～24	32.2±6.6	6.12±0.56	57.8±5.5	96.1±1.1
～48 <sup>2)</sup>	34.3±6.0	6.85±0.82	62.4±7.8	104±2

n=3、平均値±S.D.、—：試料なし

1) [<sup>3</sup>H]エメチン二塩酸塩として 0.28 mg/kg

2) 48 時間：消化管中 5.26±0.25 %

### 3. ヒトにおける成績

#### (1) 健常人での薬物動態

##### 1) 単回投与試験

##### ① 血漿中濃度

トコンロップ® (5、10、15、20、25 及び 30 mL) を健常成人男子 6 名に単回経口投与し、主薬効成分であるセファエリン及びエメチンの血漿中濃度の推移、薬物動態学的パラメータ (AUC、 $C_{max}$  等) を検討した。

セファエリンの血漿中濃度は 2 峰性を示し、投与後 0.25~1.00 あるいは 2.40~3.50 時間までに  $C_{max}$  1.7~5.6 ng/mL に達し、その後  $t_{1/2}$  2.58~18.76 時間で緩やかに消失した。AUC(0-168 h) は、用量相関性は認められなかった。また、個々の被験者の血漿中濃度推移は嘔吐もあり、ばらつきが大きく、特に 20 mL 投与群の AUC(0-168 h) は 0.9~168.3 ng·h/mL であった (表へ-24、図へ-25)。

エメチンの血漿中濃度は、2 峰性を示し、投与後 0.25~0.69 あるいは 2.00~3.00 時間までに  $C_{max}$  3.6~8.7 ng/mL に達し、その後  $t_{1/2}$  9.57~17.96 時間で緩やかに消失した。AUC(0-168 h) は、用量相関性は認められなかった。また、個々の被験者の血漿中濃度推移は嘔吐もあり、ばらつきが大きく、特に 20 mL 投与群の AUC(0-168 h) は 1.3~131.1 ng·h/mL であった (表へ-25、図へ-25)。

表へ-24 セファエリンの薬物動態学的パラメータ

投与群	AUC(0~168 h) (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max1}$ (h)	$t_{max2}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5 mL	7.9 ± 8.7	1.7 ± 0.5	0.25 ± 0.00	3.38 ± 1.25	18.76 ± 24.58
10 mL	14.0 ± 14.3	3.0 ± 1.9	0.44 ± 0.13	2.50 ± 1.00	7.88 ± 6.26
15 mL	10.0 ± 8.1	3.1 ± 2.0	0.45 ± 0.21	2.67 ± 1.15	8.90 ± 6.41
20 mL	39.6 ± 66.4	3.6 ± 2.6	0.46 ± 0.25	2.40 ± 0.89	11.63 ± 15.03
25 mL	42.7 ± 23.7	5.6 ± 2.6	1.00 ± 0.35	3.50 ± 1.91	8.77 ± 6.18
30 mL	7.0 ± 7.6	3.1 ± 3.8	0.55 ± 0.54	2.80 ± 1.10	2.58 ± 1.41

平均値±S. D.

パラメータは算出できた被験者の数値のみを用いて算出した。

(5、10、25 mL 群 : n=4、 15 mL 群 : n=5、 20、30 mL 群 : n=6)

$C_{max}$ 、 $t_{max}$  : 実測値  $t_{1/2}$  : 消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-lim) : 台形法で算出

表へ-25 エメチンの薬物動態学的パラメータ

投与群	AUC(0-168 h) (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max1}$ (h)	$t_{max2}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5 mL	0.9	3.6	0.25	—	—
10 mL	12.7 ± 14.5	4.5 ± 2.6	0.38 ± 0.18	2.67 ± 1.15	14.48 ± 21.35
15 mL	14.0 ± 8.3	5.8 ± 2.6	0.40 ± 0.14	2.00 ± 1.22	15.48 ± 16.85
20 mL	44.0 ± 63.1	6.0 ± 3.0	0.38 ± 0.21	2.50 ± 1.32	17.96 ± 24.37
25 mL	66.8 ± 50.7	8.7 ± 5.8	0.69 ± 0.59	3.00 ± 1.15	9.57 ± 4.06
30 mL	13.8 ± 8.5	6.2 ± 4.4	0.55 ± 0.54	2.38 ± 1.11	9.96 ± 10.57

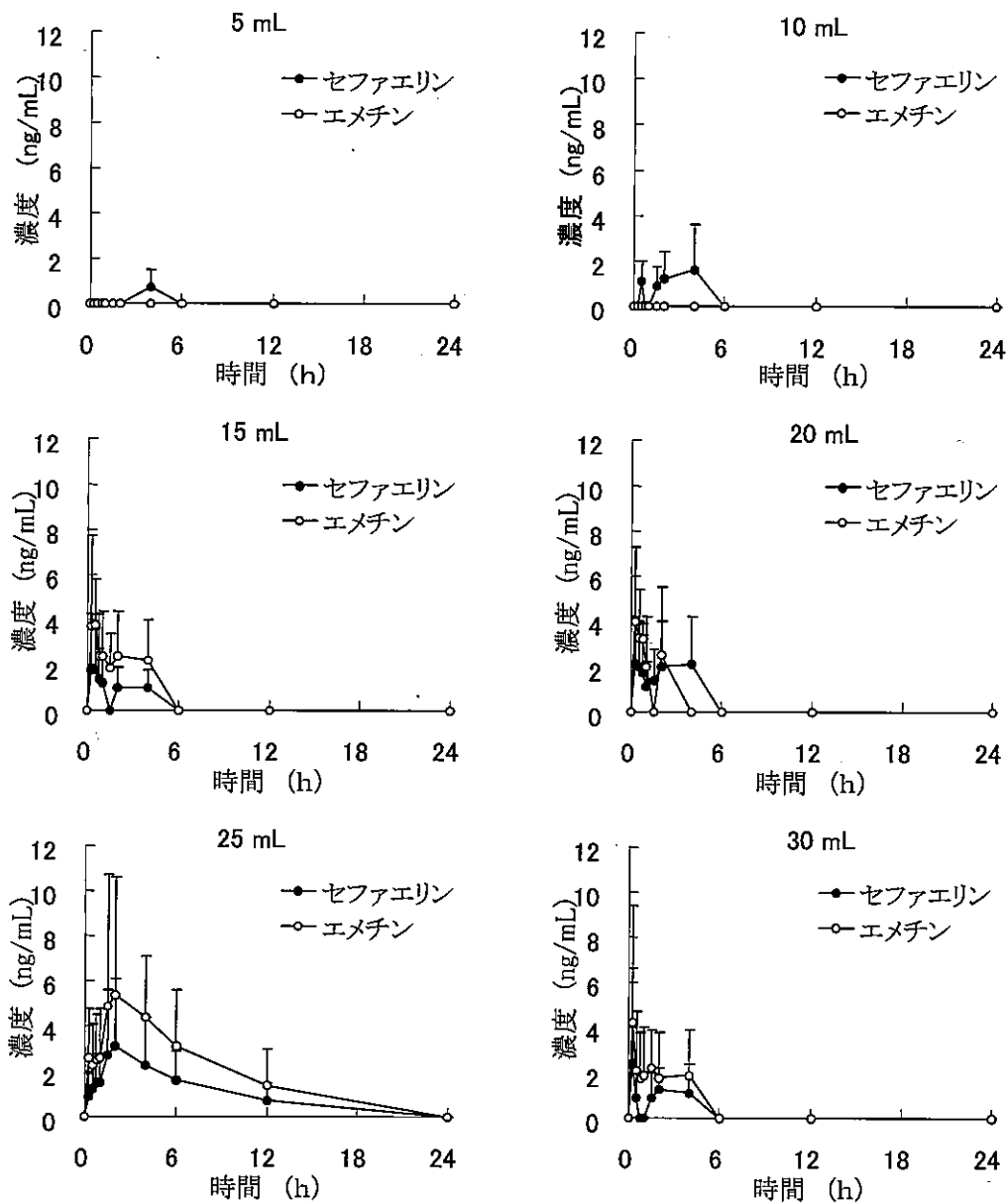
平均値±S. D.

パラメータは算出できた被験者の数値のみを用いて算出した。

(5 mL 群 : n=1、 10 mL 群 : n=4、 25、30 mL 群 : n=5、 15、20 mL 群 : n=6)

$C_{max}$ 、 $t_{max}$  : 実測値  $t_{1/2}$  : 消失相付近の値から最小二乗法により算出 AUC(0-lim) : 台形法で算出





図へ-25 セファエリン及びエメチンの血漿中濃度推移

定量限界；セファエリン 1 ng/mL、エメチン 2.5 ng/mL

平均値±標準偏差；n = 6

平均値及び標準偏差の算出にあたっては、定量限界未満の値は 0 を代入した。  
 定量限界未満の値が過半数となる場合には、平均値と標準偏差を算出せず、N. D.  
 とし、グラフ上では 0 で示した。

② 尿中、吐物中排泄

トシロップ（5、10、15、20、25 及び 30 mL）を健常成人男子 6 名に単回経口投与し、セファエリン及びエメチンの尿中及び吐物中排泄量について検討した。

投与後 48 時間までの両成分の累積尿中排泄率の平均値は、0.68～1.82 %の間であった。しかし、投与後 48 時間までに両成分の排泄は終了せず、投与後 168 時間においてもほとんどの被験者で定量限界（5 ng/mL）を超えて検出された。また、最も消失の遅い被験者では投与後 12 週まで両成分が検出された（表へー26）。

被験者の中には、嘔吐しなかった被験者もあり、吐物中の両成分の排泄量には個体差が認められたが、投与量に依存して吐物中排泄量の増加する傾向が認められた（表へー27）。

一方、セファエリン及びエメチンの投与量と 48 時間までの累積尿中排泄量については、投与量を両成分の嘔吐物中排泄量で補正した実質投与量で解析すると良い相関を示した（図へー26）。

表へー26 セファエリン及びエメチンの尿中排泄率

投与群	投与 48 時間までの累積排泄率 (投与量に対する %)	
	セファエリン	エメチン
5 mL	0.68±0.33	1.08±0.28
10 mL	1.17±0.41	1.50±0.43
15 mL	0.86±0.38	0.95±0.40
20 mL	1.23±0.61	1.48±0.86
25 mL	1.66±1.06	1.82±1.12
30 mL	0.73±0.30	0.79±0.24

n=6、平均値±S. D.

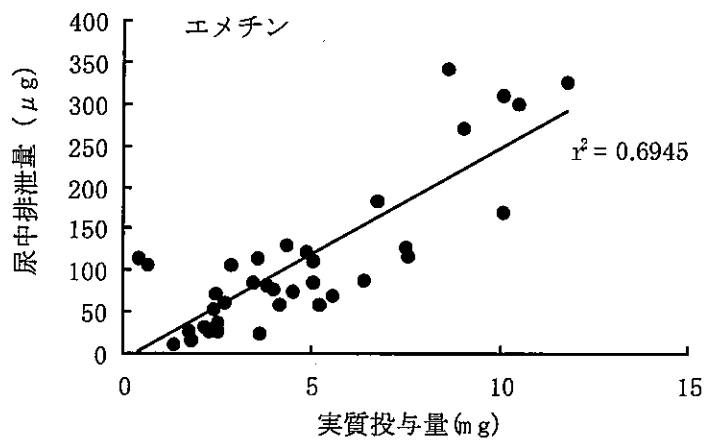
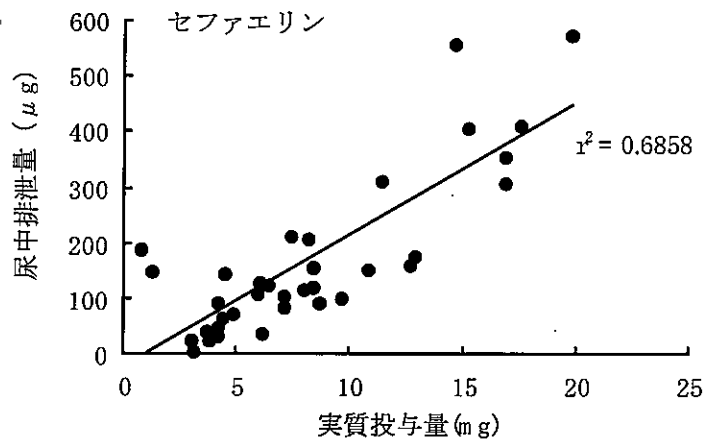
表へー27 セファエリン及びエメチンの吐物中排泄率

投与群	投与 4 時間までの累積排泄率 (投与量に対する %)	
	セファエリン	エメチン
5 mL	12.5±12.0	13.7±13.1
10 mL	22.5±20.8	24.3±22.4
15 mL	32.4±26.4	35.1±28.6
20 mL	38.6±37.9	38.9±37.9
25 mL	36.8±27.2	37.3±27.2
30 mL	75.7±14.1	75.9±14.1

平均値±S. D.

n=6：嘔吐のない被験者及び排泄率が 0.5 %未満の被験者は排泄率 0 %として計算した。

(排泄率 0 %の被験者数 5 mL 群：2 例、 10 mL 群：2 例、  
15 mL 群：1 例、 20 mL 群：2 例)



図へー26 セファエリン及びエメチンの投与量を嘔吐物中排泄量で補正した際の尿中排泄量との相関

## ト．臨床試験の成績に関する資料

総括	153
1. 臨床試験成績	155
(1) 第Ⅰ相試験	155
(2) 第Ⅱ相試験	163
(3) 第Ⅲ相試験	181
2. 臨床試験成績のまとめ	187
(1) 有効性のまとめ	187
(2) 安全性のまとめ	187
3. 国内及び海外における臨床試験成績の要約	192

ト. 臨床試験

総 括

表ト-1 臨床試験成績一覧表

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用量	用法	代表施設名及び施設数	治験期間
第Ⅰ相	オープン	健常人	36例	5、10、15、20、25、30 mL	単回投与		
第Ⅱ相	オープン	12歳以上の薬毒物等の誤飲患者	10例	15mL/1回	1~2回* 投与	他1施設	
第Ⅱ相	オープン	1歳以上12歳未満の薬毒物等の誤飲患者	36例	12mL/1回	1~2回* 投与	他1施設	
第Ⅲ相	オープン	6ヶ月齢以上1歳未満の薬毒物等の誤飲患者	30例	8 mL/1回	単回投与	他3施設	

\*：1回投与後30分以内に嘔吐が無い場合には、同量のトロンソップ®を再投与する。

(1) 第Ⅰ相試験

健常成人男子を対象に、トロンソップ®を5～30 mL単回投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理作用について検討した。トロンソップ®の5～20 mL投与群では各群6症例中5例に、25及び30 mL投与群では各群6症例中6例全例に嘔吐が認められた (p. 157)。自他覚所見として嘔気、下痢及び頭痛等が認められたが、いずれも軽度なものであった (p. 158)。生理学的検査では、体温上昇が4例に認められた。また、臨床検査では白血球数の減少、クレアチンフォスフォキナーゼの上昇、総ビリルビンの上昇、尿糖の陽性化、血糖の上昇、アミラーゼの上昇が各々1例 (2.8%) に認められた (いずれも本剤投与との因果関係は、不明)。これらは追跡調査時にはすべて基準値範囲内に復しており、臨床問題となる変動ではなかった (p. 159)。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 12歳以上

薬毒物等を誤飲した12歳以上の患者を対象に有効性及び安全性を検討した。総投与症例数は10例であり、全例が嘔吐の有無、臨床症状改善度、安全度及び有用度の解析対象となった。トロンソップ®を投与した結果、10症例中7例 (70.0%) に嘔吐が認められた (p. 170)。誤飲物質別の嘔吐発現率では、制吐作用のある薬剤やセロトニン (5-HT) 受容体拮抗作用又は5-HTの取り込み阻害作用のある薬剤のいずれかを誤飲していた4例の嘔吐発現率は25.0% (1/4例) であった。一方、これらを除いた6例の嘔吐発現率は100% (6/6例) であった。トロンソップ®との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) が10症例中5例 (50.0%) に8件認められた。主な副作用としては、嘔吐の遷延 (投与後2時間を超え

て発現した嘔吐)及び嘔気の遷延(投与後2時間を超えて発現した嘔気)が各々2例(20.0%)、下痢、傾眠が各々1例(10.0%)認められた。なお、発現した有害事象はすべて軽度なものであった(p.171)。以上の成績より、トソソップは12歳以上の薬毒物等誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると結論した。

## 2) 1歳以上12歳未満

薬毒物等を誤飲した1歳以上12歳未満の患者を対象に有効性及び安全性を検討した。総投与症例数は36例であり、36例全例が嘔吐の有無の解析対象となった。臨床症状改善度、安全度及び有用度については、医学的判断で中止となった1例と試験実施計画書から逸脱した1例を除き34例が解析対象となった。トソソップを投与した結果、36症例中35例(97.2%)に嘔吐が認められた(p.178)。トソソップとの因果関係が否定できない有害事象(副作用)が36症例中8例(22.2%)に9件認められた。副作用としては、下痢が6例(16.7%)、嘔吐の遷延、嘔気の遷延及び傾眠が各々1例(2.8%)認められた。なお、発現した有害事象はすべて軽度なものであった(p.179)。以上の成績より、トソソップは1歳以上12歳未満の薬毒物等誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると結論した。

## (3) 第Ⅲ相試験

薬毒物等を誤飲した6ヶ月齢以上1歳未満の患者を対象に有効性及び安全性を検討した。総投与症例数は30例であり、うち1例はGCP逸脱例のため解析除外とし、29例が有効性及び安全性の解析対象となった。トソソップを投与した結果、29症例中28例(96.6%)に嘔吐が認められた(p.185)。トソソップとの因果関係が否定できない有害事象(副作用)が29症例中9例(31.0%)に9件認められた。副作用としては、下痢が4例(13.8%)、嘔吐の遷延が3例(10.3%)、傾眠及び吐物中鮮血が各々1例(3.4%)認められた。なお、発現した有害事象はすべて軽度なものであった(p.186)。以上の成績より、トソソップは6ヶ月齢以上1歳未満の薬毒物等誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると結論した。

## 1. 臨床試験成績

### (1) 第 I 相試験

健常成人男子を対象に、トコンロップを単回経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理作用について検討し、以下の結果を得た。試験方法の概略を表ト- 2 に示す。

表ト- 2 試験方法の概略

項目	内容
治験の目的	健常成人男子を対象として、トコンロップを単回経口投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理作用について検討する。
試験の種類	オープントライアル
対象	健常成人男子  <選択基準> (1) 健常成人日本人男子 (2) 年齢 20 ~ 35 才 (3) 原則として肥満度が (身長-100) × 0.9 の 80 ~ 120 % 以内の者 (4) 本治験に不相当と考えられる既往歴のない者 (5) 薬物等に対するアレルギー体質でない者 (6) 治験開始前 1 週間以内に本剤の薬理作用に影響を及ぼす可能性のある薬剤を服用していない者 (7) スクリーニング検査で治験担当医師が被験者として適当と認めた者  <除外基準> (1) 薬剤 (たとえば向精神薬、制吐剤、循環器用薬) を長期間使用している者 (2) 過度のアルコールあるいはタバコを常用している者 (入所期間中の禁煙及び最終検査日までの禁酒を保てない者) (3) 心臓、胃腸障害又は胸部疾患の既往歴のある者及び心臓又は消化器系の手術 (虫垂切除手術を除く) を受けた者 (4) 出血性素因を有する者 (スクリーニング時には十分な問診を行う) (5) 本治験開始前 1 週間以内に、本治験に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (たとえば向精神薬、制吐剤、循環器用薬) を使用している者 (6) 本治験開始前 4 ヶ月以内に他の第 I 相試験に参加したことのある者
目標症例数	36 名 <設定根拠> 統計処理上の評価が可能な例数として各投与群 6 名とした <sup>1)</sup> 。  1) B. E. Rooda et al. Karl E. Peace 編, 中上節夫・森川敏彦監訳, KR 研究会訳, 医薬統計学 - 医薬品開発のための統計学 (初版), p267, サイエンティスト社, 東京 (1992)
使用薬剤	トコンロップ
用法・用量	朝空腹時に 150 mL の水を飲ませたのちトコンロップ ( 5、10、15、20、25 又は 30 mL ) を単回経口投与し、投与後、更に 50 mL の水を飲ませた。
観察・検査項目	① 自覚症状及び他覚所見 (表ト- 5 のとおり) ② 診察 (身体所見及び問診) ③ 生理学的検査 (身長、体重、血圧、脈拍数、体温) ④ 安静時 12 誘導心電図 ⑤ 臨床検査 血液学的検査 (白血球数、白血球分類、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数)

表ト- 2 試験方法の概略 (続き)

項目	内容
観察・検査項目 (続き)	血液生化学検査 (血糖、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、A/G、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、LDH、ALP、LAP、CPK、アミラーゼ、リパーゼ、ChE、Ca、P、Na、K、Cl) 尿検査 (比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣) 便及び吐物検査 (潜血；排便又は嘔吐があった場合) ⑥ 薬物動態 (血液、尿、吐物)
観察・検査期間	表ト- 3 に記載
解析方法	自覚症状及び他覚所見は発生した割合及び内訳についてまとめた。血圧、脈拍数、体温及び臨床検査値については、投与前と投与後の値について対応のあるt-検定を行い、危険率5%未満 (p<0.05) を統計学的に有意な変化とした。
治験総括医師	
実施施設	
治験期間	

① 投与量設定の根拠

トコンシロップは、イヌの催吐実験で USP トコンシロップと同程度の催吐作用を示している。更にトコンシロップは、欧米での長い臨床経験と国内での自家製剤による使用成績がある。

一般的に、初回投与量の設定は、海外での臨床試験成績がある場合には、臨床用量の1/5～1/10以下という基準が用いられている<sup>1)</sup>。トコンシロップは、欧米では15～30 mLの投与量で使用されていることから、上記の基準に基づくと初回投与量は1.5～6 mL以下になる。

本治験では、初回投与量を5 mLとし、以降公差5で増量し、10、15、20、25及び30 mLとした。

1) 中野重行ら：臨床薬理学 (第1版) 日本臨床薬理学会編 p60, 医学書院、東京 (1996)

表ト- 3 観察・検査期間

	投与前	与日	投与	与前	1Day										2Day			3Day	8Day		
					0 hr 9:00	0.25 hr 9:15	0.5 hr 9:30	0.75 hr 9:45	1 hr 10:00	1.5 hr 10:30	2 hr 11:00	4 hr 13:00	5 hr 15:00	10 hr 19:00	12 hr 21:00	24 hr 9:00	28 hr 13:00	34 hr 19:00	48 hr 9:00	追 検 時 置	
投与			○																		
食事	○																				
身長・体重			○																		○
血圧・脈拍・体温			○						○												○
心電図			○																		○
自覚症状			←																		○
診察	○		○																		○
臨床検査 (採血量 (ml))			○																		○
薬物動態 (採血量 (ml))			○																		○
採尿 (蓄尿)			○																		○
吐物採取 (蓄積)																					○
安全性に関する 総合評価																					○



② 試験成績

i) 嘔吐の発現状況

トキシロップ® の催吐作用については、5 ~ 20 mL 投与群では各群 6 症例中 5 例に、25 及び 30 mL 投与群では各群 6 症例中 6 例全例に嘔吐が認められた (表ト-4)。また、投与後 1 時間以内の嘔吐発現は 5 mL 投与群で 2 例、10 mL 及び 15 mL 投与群で各々 5 例、20 mL 及び 25 mL 投与群で各々 4 例、30 mL 投与群で 6 例であった (図ト-1)。

表ト-4 嘔吐発現状況

投与群	5 mL	10 mL	15 mL	20 mL	25 mL	30 mL
発現状況*	5/6	5/6	5/6	5/6	6/6	6/6

\* : 嘔吐の発現状況は嘔吐発現症例数/投与症例数で表した。

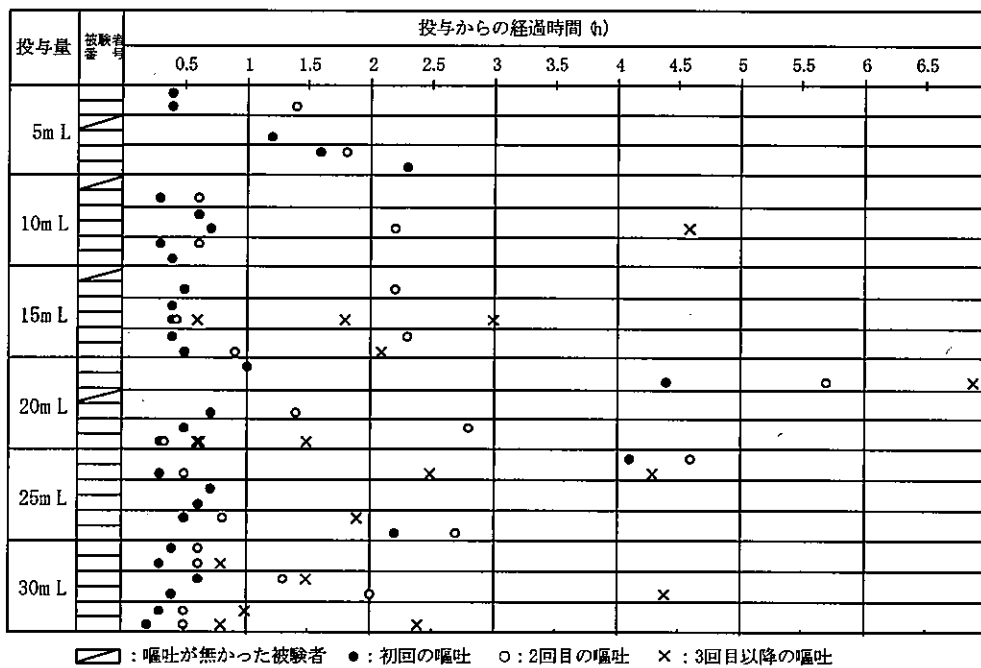


図 ト-1 嘔吐の発現と時間経過

ii) 自覚症状及び他覚所見

自覚症状及び他覚所見並びに治験薬との因果関係を表ト-5 に示す。嘔吐以外の自覚症状及び他覚所見として嘔気が各投与群に認められたが、投与翌日まで遷延するものではなかった。また、水様便、泥状便、軟便等の下痢症状や、頭痛、頭部違和感等の頭痛症状が各投与群に共通して認められた。なお、発現した自覚症状及び他覚所見の程度は、いずれも軽度であった。

表ト-5 自覚症状及び他覚所見並びに治験薬との因果関係<sup>1)</sup>

症状分類 <sup>2)</sup>	発現した自覚症状及び他覚所見 <sup>3)</sup>	発現数 (治験薬との因果関係 <sup>4)</sup> )					
		5 mL	10 mL	15 mL	20 mL	25 mL	30 mL
嘔気	嘔気	5 (4)	4 (4)	4 (4)	6 (4)	6 (4)	6 (4)
下痢	水様便		2 (4)	2 (4)	4 (4)	2 (4)	1 (4)
	泥状便			1 (4)			1 (4)
	軟便		2 (4)	1 (3)	2 (4)		
頭痛	頭痛	2 (2)	3 (3)	2 (2, 3)		1 (3)	3 (3)
	頭部異和感			1 (3)			
唾液増加	唾液吐出			2 (4)			2 (4)
	唾液分泌亢進			1 (3)			
	唾液分泌増加・喀痰あり		1 (3)				
腹痛	胃部膨満感				1 (4)		
	下腹部痛			1 (4)			
	下腹部不快感		1 (2)				
	腹痛		1 (4)				
	胃痛		1 (4)				
	心窩部軽度圧痛		1 (2)				
	触診にて心窩部に異和感訴える	1 (4)					
おくび	空嘔吐				1 (4)		1 (4)
舌麻痺	舌のしびれ					1 (3)	
倦怠感	倦怠感			1 (3)			
咽頭炎	咽頭痛			1 (0)			
鼓腸放屁	腹鳴		1 (4)				
傾眠	眠気	1 (1)					

- 1) : 嘔吐の発現を含まず。嘔吐については図ト-1を参照。
- 2) : 「医薬品副作用用語集」(厚生省薬務局安全課 監修 1996)における症状分類
- 3) : 自覚症状及び他覚所見の程度は、軽度(治験の継続可)、中等度(処置し治験の継続可)及び高度(治験の中止)の3段階で評価したが、発現したものはいずれも軽度であった。
- 4) : 治験薬との因果関係は下記の基準に従って判定し( )に記載した。  
 0: 関連なし 1: 関連不明 2: 関連無いともいえない 3: 多分関連あり  
 4: 明らかに関連あり

iii) 生理学的検査及び安静時 12 誘導心電図

被験者の一部に軽度の体温上昇が認められた他は特記すべき変動は認められなかった。

iv) 臨床検査

- a) 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に関して、各投与群内の平均値では一部投与前後で有意差が散見された項目もあるが、臨床上問題となる変化ではなかった。個人内変動では 10 mL 投与群で白血球数の減少 ( $38 \times 10^2 / \mu\text{L} \rightarrow 25 \times 10^2 / \mu\text{L}$ )。なお、好中球は 43 %  $\rightarrow$  37 %、リンパ球は 49 %  $\rightarrow$  51 %、単球は 5 %  $\rightarrow$  8 %) が 1 例、クレアチンフォスホキナーゼの上昇 (136 IU/L  $\rightarrow$  275 IU/L) が 1 例、20 mL 投与群で総ビリルビンの上昇 (1.3 mg/dL  $\rightarrow$  2.2 mg/dL) が 1 例、尿糖の陽性化 (−  $\rightarrow$  ±) が 1 例、血糖の上昇 (94 mg/dL  $\rightarrow$  129 mg/dL) が 1 例、アミラーゼの上昇 (184 somogyiU  $\rightarrow$  224 somogyiU) が 1 例に認められた。なお、トコンロップとの因果関係はいずれも「関連不明」であった。
- b) 吐物検査では、吐物潜血を試験紙法で検査した結果、5 mL ~ 30 mL 投与群の全吐物 68 件中 65 件が陽性であった。肉眼では針頭大微量鮮血点在が 15 mL 投与群で 7 件、20 mL 及び 30 mL 投与群で各々 2 件認められた。試験紙法では肉眼的に血液混入の認められない正常と考えられる唾液でも潜血反応が陽性となることが知られている。したがって、唾液の影響も考えられるため、追加検査で全被験者の唾液を検査したところ、36 例中 28 例が陽性であった。また、吐物中の潜血反応を正確に調べる方法がないため、参考としてヘモグロビン検査方法 (免疫法 ; EIA 法) で吐物潜血を検査した結果、ほとんどの検体は陰性であった。以上のことから吐物潜血の陽性はトコンロップによる影響は極めて低いと考えられるが完全には否定できないため、トコンロップとの因果関係はいずれも「関連不明」とした。

V) 薬物動態

薬物動態試験としてトコンロップの有効成分であるセファエリン及びエメチンの血漿中濃度、尿中排泄率及び吐物中排泄率について検討した。試験成績については、資料概要 p. 152 に記載した。

③ 結論

嘔吐が発現しなかった被験者のトコンロップの血中濃度と安全性については、嘔吐が発現が遅くなれば、本剤の体内への吸収量 (暴露量) が多くなるが、これに伴って自他覚所見の発現頻度が増すものではなかった。なお、本治療で発現した自他覚所見はすべて軽度であり、治療を必要とするものではなかった。

また、以下の理由から嘔吐が無かった場合や本剤の薬物血漿中濃度が上昇した場合においても、本治療の投与量の範囲であれば、安全性に問題が生じる可能性は低いと思われた。

- ・ 嘔吐が無かった被験者は、6 例 (4 時間以降に初回嘔吐があった例も含める) あったが、

生理学的検査及び臨床検査において、特記すべき所見は得られなく、発現した自他覚所見については、嘔吐があった被験者でも見られていた（表1）。

- ・ 初回嘔吐発現時間と本剤の吸収（エメチンの AUC を本剤の暴露量の指標として仮定）の関係を見ると、ある程度の相関性が得られ、嘔吐の発現が遅くなれば AUC が高くなる傾向にあるものと思われたが（図2）、AUC と自他覚所見の発現に関しては明確な相関性が無いように思われた（表2、図3）。
- ・ 嘔吐の有無（初回嘔吐までの発現時間）と自他覚所見（嘔吐・空嘔吐・唾液分泌亢進（唾液吐出）を除く）の発現件数の間には、明確な相関が無い様に思われた（図1）。

以上の結果から、トロンソップは投与後2時間を超える嘔吐の遷延等、安全性上注意すべき点があるが、薬毒物等の誤飲事故時に使用される薬剤という用途から勘案すれば、30mLまでの単回投与において安全性及び忍容性は確保できると考えられ、第II相試験に移行することは妥当と判断した。

表1. 嘔吐が発現しなかった被験者の自覚症状、他覚所見並びに検査値

被験者番号	投与量	初回嘔吐時間	セファエリン		エメチン		自他覚所見	因果関係	生理学的検査及び臨床検査において基準範囲より逸脱した検査項目			因果関係
			AUC	Cmax	AUC	Cmax			検査項目	投与前	投与後24時間	
	5mL	-	-	-	-	-	なし		なし			
	10mL	-	35.2	5.5	33.2	8.0	腹痛(1)1.5h 下痢(水様便)5回(1)3.8h 5.3h, 7.5h, 10.5h 11.5h	4 4	WBC Neutro Lymph Mono Hgb Hct TP BUN 便潜血	38 43 49 H 5 13.3 L 38.0 L 7.1 22.3 H ---	25 L 37 L 51 H 8 H 14.7 41.7 8.2 H 21 H 5.3h/+、 (35.1h/-)	1 1 1 1 1 1 1 1 H1 1
	15mL	-	21.4	2.2	28.7	5.0	頭部異和感(1)0.1→7.3h 唾液分泌亢進(1)0.3→5.5h 頭痛(1)11.5→38.5h 軟便(1)38.2h	3 3 2 3	なし			
	20mL	4.4	168.3	8.7	131.1	10.8	空嘔吐1回(1)0.4h 嘔吐3回(1)4.4h 5.7h 6.9h 嘔気(1)0.3→1.7h	4 4 4	T-Bil 尿糖	1.3 -	2.2 H - H	1 1
	20mL	-	55.3	3.8	119.6	8.0	嘔気(1)0.2→4.9h 胃部膨満感(1)4.9→28.9h 下痢(水様便)(1)6.7h 10.2h	4 4 4	(WBC) Lymph	(59) 49 H	(45) 47	
	25mL	4.1	42.5	7.9	83.5	15.8	嘔吐2回(1)4.1h 4.6h 嘔気(1)0.2→4.8h	4 4	TG TP Alb 吐物潜血	228 H 6.4 L 4.2 L ---	179 6.8 4.6 4.1h/++ H	1

程度：(1)-軽度、(2)-中等度、(3)-高度

因果関係：1-関連なし、2-関連不明、3-多分関連あり、4-明らかに関連あり

(臨床検査値については、異常変動として認められたものについてのみ因果関係を表記)

検査及び検査値について：

便潜血：オトリジン法、グアック法にて測定、吐物潜血：試験紙法にて測定

H：基準値より高値、L：基準値より低値、---：検査なし

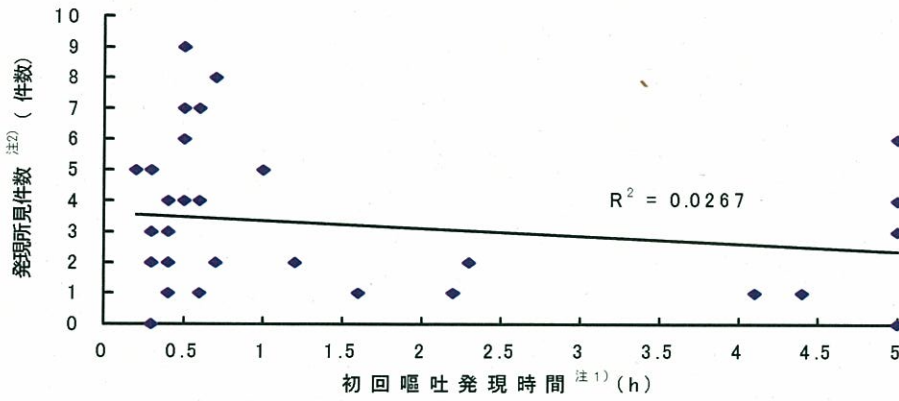


図1: 初回嘔吐時間と発現所見件数との相関

注1) 嘔吐が無かった症例は初回嘔吐発現時間を5時間とした  
 注2) 嘔吐、空嘔吐、唾液突出、唾液分泌は所見件数より除いた

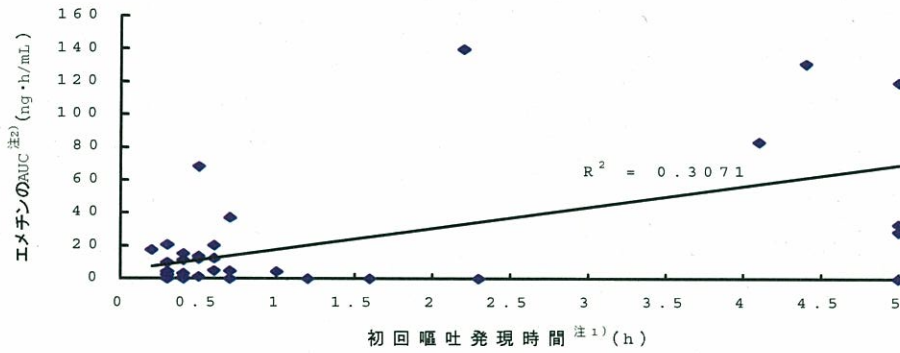


図2: 初回嘔吐発現時間とエメチンのAUCとの相関

注1) 嘔吐が無かった症例は初回嘔吐発現時間を5時間とした  
 注2) 血中濃度が検出限界以下であったためにAUCが算出出来なかった症例はAUCを0とした

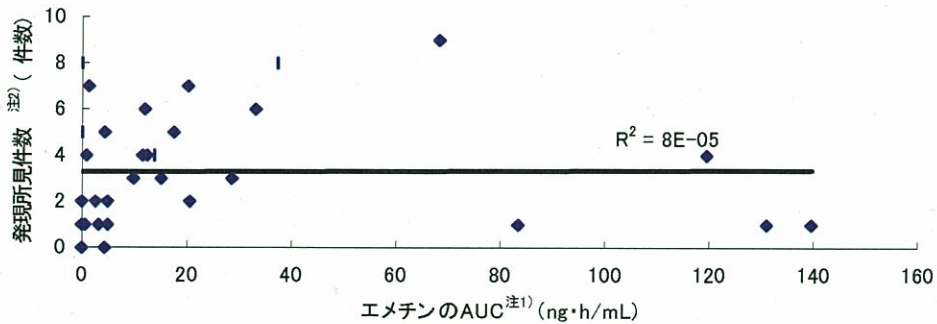


図3: エメチンのAUCと発現所見件数との相関

注1) 血中濃度が検出限界以下であったためにAUCが算出出来なかった症例はAUCを0とした  
 注2) 嘔吐、空嘔吐、唾液突出、唾液分泌は所見件数より除いた



(2) 第Ⅱ相試験

1) 12歳以上

12歳以上の薬毒物等の誤飲患者を対象としてトコンシロップを投与した時の有効性及び安全性を検討し、以下の結果を得た。試験方法の概略を表ト-6に示す。

表ト-6 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	トコンシロップの薬毒物等誤飲時の初期治療における有効性及び安全性を検討する。
試験の種類	オープントライアル
対象	12歳以上の薬毒物等の誤飲患者  <選択基準> 薬毒物等誤飲した患者で、下記の基準を満たすもの (1) 年齢が12歳以上の患者 (2) 誤飲した事実が明らかな患者あるいは誤飲した可能性が極めて高い患者 (3) 誤飲してから4時間以内の患者 <除外基準> (1) 妊娠又は妊娠の可能性のある女性 (2) 意識の無い又は嚥下反射の無い患者 (3) 強酸・強アルカリ・石油製剤・農薬類を誤飲している可能性がある患者 (4) 突起のある異物を飲んでいる患者 (5) 激しく嘔吐をしている患者 (6) 制吐剤を服用している患者 (7) 誤飲以外の救急処置を必要とする疾患又は病態(てんかん、喘息、胃潰瘍等)を合併している患者 (8) 重度の心疾患、出血性素因を有する患者 (9) その他医師が不適と判断した患者
目標症例数	12例  <症例数設定の根拠> 臨床試験の初期段階での最少の症例数として、10例を目標とするが、除外・脱落症例の発生数を考慮し、目標症例数を12例とした。
使用薬剤	トコンシロップ
用法・用量	トコンシロップの15 mLを経口投与する <sup>※1)</sup> 。初回投与後30分以内に嘔吐が無い場合には、同量のトコンシロップを投与する。ただし、初回投与後1時間以内に嘔吐が無い場合には、胃洗浄等適切な処置をとる。
併用薬剤	原則としてトコンシロップの単独投与とするが、救命救急の立場から、やむなく他の薬剤を併用する場合には、この限りではない。なお活性炭を使用する場合は、本試験薬により誘発された嘔吐が完了したことを確認した後にのみ使用する。
投与期間	1回又は2回投与 投与後観察時間：2時間以上 予後調査：投与後12～48時間後(入院した場合には退院時)

表ト-6 試験方法の概略(続き)

項 目	内 容
<p>観 察 ・ 検 査 項 目</p>	<p>1. 観察項目</p> <p>(1)患者背景</p> <p>(2)臨床症状</p> <p>1)嘔吐発現 投与後、下記の項目を調査した。 ①嘔吐の有無、②嘔吐発現時間、③吐物量(mL)、 ④吐物中誤飲物質の有無、⑤嘔吐発現回数</p> <p>2)その他の他覚所見 問診により自覚症状を調査し、また他覚所見を観察した。</p> <p>3)予後調査 経過が良好で投与後 24 時間以内に帰宅した患者については、予後について投与後 12 時間から 48 時間の間に電話等により調査し、入院等により投与後 24 時間以降に帰宅した患者については退院時に調査した。</p> <p>(3)有害事象 投与後に発現した有害事象の程度、治験薬等との因果関係等は下記の判断基準によった。</p> <p>1)程度</p> <p>1. 軽度 : 程度は軽く、特別な治療を必要としない。 2. 中等度 : 治療により治験の継続が可能。 3. 高度 : 治験の中止 4. 重篤 : ①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため、入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他、患者にとって著しく有害なことが示唆されるもの</p> <p>2)因果関係</p> <p>1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連なし 9. 関連不明 なお、因果関係 1、2、9 のものは、副作用として取り扱った。</p> <p>2. 臨床検査及びその他の検査</p> <p>(1)検査項目(血液学的検査、血液生化学検査、血圧、脈拍数、呼吸数)</p> <p>(2)因果関係 臨床的に問題となる臨床検査値及びその他の諸検査値の異常変動について、治験薬との関連性を下記の区分で判定した。なお、因果関係 1、2、9 のものは、治験薬に起因する異常変動として取り扱った。</p> <p>1. 関連あり 2. 関連の疑いあり 3. 関連なし 9. 関連不明</p>
<p>観察・検査期間</p>	<p>表ト-7に記載。</p>
<p>評価項目及び 評価基準</p>	<p>1. 嘔吐発現の有無 投与後 1 時間以内の嘔吐発現の有無を判定する。</p> <p>2. 臨床症状改善度 投与前から予後調査時すなわち投与後ないし帰宅直前(入院患者は退院時)までの患者の臨床症状を総合し、予後調査後、その改善度を下記の 5 段階で判定する。 投与前後で臨床症状に異常が認められない場合は「症状なし」とする。 また、「判定不能」の場合、その理由を明記する。 なお、①初回投与後 1 時間以内に他の処置(他薬剤の併用及び胃洗浄等)</p>



表ト-6 試験方法の概略 (続き)

項 目	内 容
<p>評価項目及び 評価基準 (続き)</p>	<p>をした場合、②予後調査時まで同意の撤回があった場合、③投与に問題がある(投与ミス及び投与不十分等)場合は、「判定不能」とする。 (1)改善 (2)不変 (3)悪化 (4)症状なし (9)判定不能</p> <p><b>3. 安全度</b> 発現した副作用や臨床検査値及びその他の諸検査値の異常変動の程度を総合し、予後調査後、下記の5段階で判定する。また、「判定不能」の場合、理由を明記する。 (1)安全 : 問題なし (2)ほぼ安全 : 軽度の副作用、又は治験薬に起因する、臨床的に問題となる臨床検査値又はその他の諸検査値の異常変動が軽微のもの (3)やや問題がある : 中等度の副作用、又は治験薬に起因する、臨床的に問題となる臨床検査値又はその他の諸検査値の異常変動が中等度のもの (4)問題がある : 高度の副作用、又は治験薬に起因する、臨床的に問題となる臨床検査値又はその他の諸検査値の異常変動が高度であり、治験を中止したもの (9)判定不能 : 種々の理由により、投与後の観察が不十分で評価ができないもの</p> <p><b>4. 有用度<sup>註2)</sup></b> 嘔吐の有無、臨床症状改善度及び安全度を総合し、予後調査後に、下記の4段階で判定する。なお、改善度又は安全度が判定不能の場合は「判定不能」とする。 (1)有用 (2)どちらとも言えない (3)好ましくない (4)判定不能</p>
<p>解析方法</p>	<p><b>1. 有効性に関する評価</b> ①嘔吐の有無、②1回の投与のみによる嘔吐の有無 嘔吐の発現した症例の割合について点推定及び信頼区間推定を行う。 ③個々の臨床症状 投与前後の変化をまとめた分割表について、Mc Nemar 検定又は Bowker 検定により度数分布の対称性の評価を行う。 ④意識レベル 上記に加え、前後差について粗集計と同じ要約統計量を求め、符号付順位和検定を行う。 ⑤臨床症状改善度 改善と判定された症例の割合について点推定及び信頼区間推定を行う。ただし、「症状なし」と判定された症例についてはこれを含める場合と含めない場合の両方について行う。</p> <p><b>2. 安全性に関する評価</b> ①臨床検査値前後差 粗集計と同じ要約統計量を求める。また符号付順位和検定を行う。 ②有害事象の有無 有害事象のあった症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。 ③臨床検査値異常の有無 投与前後の変化をまとめた分割表について、Bowker 検定にて度数分布の対称性の評価を行う。</p>

表ト-6 試験方法の概略 (続き)

項 目	内 容
解 析 方 法 ( 続 き )	<p>④安全度 安全又はほぼ安全と判定された症例の割合について点推定及び信頼区間推定を行う。</p> <p>3. 総合評価</p> <p>①無効/自覚症状等の悪化/有害事象のいずれかによる中止あるいは代替治療開始の有無 上記に該当する症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。</p> <p>②中止・脱落の有無 上記に該当する症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。</p> <p>③有用性 有用と判定された症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。</p>
治 験 調 整 医 師	
実 施 施 設 名 及 び 施 設 数	
治 験 期 間	

注 1) : 投与に際しては、状況及び必要に応じ、下記事項を参考とする。

- ① トコンシロップを投与後、体を動かす(やさしくあやす)ことにより、より早期に嘔吐を誘発することができる。
- ② トコンシロップの催吐作用は、投与直後に 200 ~ 300 mL の水(小児の場合 120 ~ 240 mL)を与えることで促進されるので飲水は重要である。

注 2) : 有用度については、嘔吐の有無、臨床症状改善度及び安全度を総合し、下記の表を目安に 4 段階で判定した。なお、臨床症状改善度又は安全度が判定不能の場合は判定不能とする。

有用度判定基準\*

嘔吐の有無	臨床症状改善度	安全度	有用度
有 り	改善	安全	有用
		ほぼ安全	有用
		やや問題がある	有用又はどちらとも言えない
		問題がある	好ましくない
	不変	安全	有用
		ほぼ安全	有用又はどちらとも言えない
		やや問題がある	有用又はどちらとも言えない
		問題がある	好ましくない
	悪化	安全	どちらとも言えない又は好ましくない
		ほぼ安全	どちらとも言えない又は好ましくない
		やや問題がある	どちらとも言えない又は好ましくない
		問題がある	好ましくない
	症状なし	安全	有用
		ほぼ安全	有用
		やや問題がある	有用又はどちらとも言えない
		問題がある	好ましくない
無 し	改善、不変 悪化又は症 状なし	安全	好ましくない
		ほぼ安全	
		やや問題がある	
		問題がある	

\* : 嘔吐の有無→臨床症状改善度→安全度→有用度の順に該当項目を選択し判定する。

表ト-7 観察・検査期間

	投与前 (来院時)	初回・ 投与時 (0 時間)	帰宅直前* 又は 中止時	予後 調査時 (12~48 時間)	備考
患者背景	●				
患者の同意	●				
治験薬の投与		●			30 分以内に嘔吐 が無ければ再投 与
臨床症状 ・自他覚症状 (嘔吐発現)	●		● ←→		
有害事象			←→	→	
臨床検査及びその他の諸検査 ・臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査) ・血圧 ・脈拍数 ・呼吸数	● ● ● ●		● ● ●		
予後調査				●	
臨床症状改善度 安全度 有用度				● ● ●	

●：実施項目、 ←→：実施期間

\*：観察期間は少なくとも投与後 2 時間までは実施、また、入院した場合は投与翌日まで実施

① 投与量設定の根拠

トコンシロップの製剤規格は USP トコンシロップや日局トコンシロップの規格に適合していることから、これまでの自家製剤の国内報告及び海外における報告を参考として設定した。

② 患者背景

患者背景を表ト-8に示す。

表ト-8 患者背景

項目	分類	症例数 (人)	%
性別	男	2	20.0
	女	8	80.0
年齢	度数 (人)	10 ~ 19 歳	1
		20 ~ 29 歳	5
		30 ~ 39 歳	3
		40 ~ 49 歳	1
	Min~Max (歳)		19~47
	Mean±S. D. (歳)		28.6±8.91
体重	度数* (人)	40 ~ 49 kg	2
		50 ~ 59 kg	3
		60 ~ 69 kg	2
		70 ~ 79 kg	2
	Min~Max (kg)		45.0~75.0
	Mean±S. D. (kg)		58.5±10.2
誤飲から投与までの 経過時間	度数 (人)	1 時間未満	1
		1 ~ 2 時間未満	1
		2 ~ 3 時間未満	5
		3 ~ 4 時間未満	2
		4 時間以上	1
	Min~Max (分)		40.0~240
Mean±S. D. (分)		149±55.1	
既往歴	なし	3	30.0
	あり	7	70.0
合併症**	なし	7	70.0
	あり	3	30.0
併用薬剤***	なし	3	30.0
	あり	7	70.0
総投与量	度数 (人)	15 mL	6
		30 mL	4
	Min~Max (mL)		15.0~30.0
	Mean±S. D. (mL)		24.0±7.75
投与前臨床症状	異常症状なし	1	10.0
	異常症状あり	9	90.0
投与前脈拍数 (/分)	Min~Max		60.0~96.0
	Mean±S. D.		80.2±11.7
投与前呼吸数 (/分)	Min~Max		12.0~21.0
	Mean±S. D.		16.7±2.79

(10 症例)

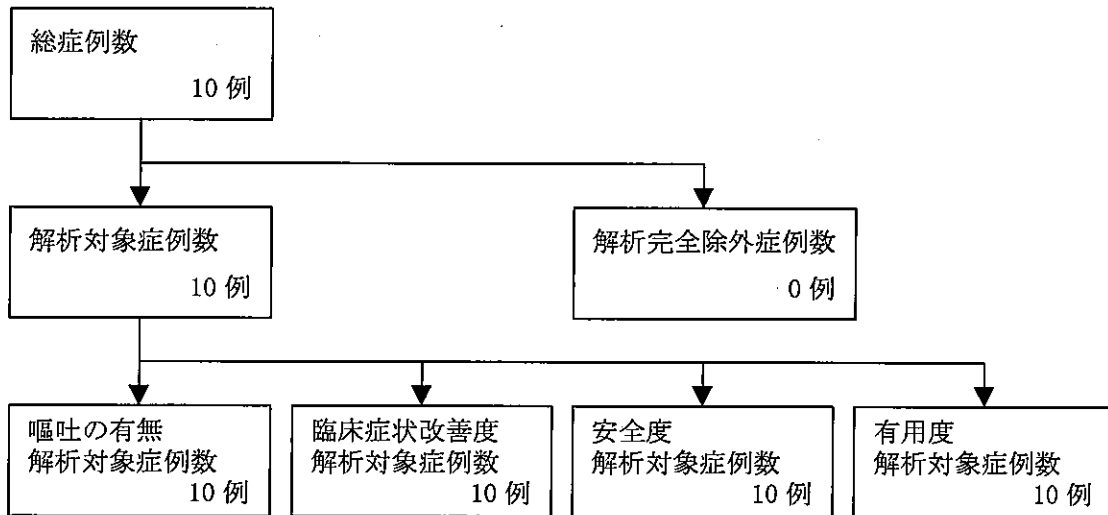
\* : 1 例未測あり

\*\* : 罹患中の疾患

\*\*\* : 現在服用中もしくは過去 1 ヶ月以内に連用されていた薬剤

### ③ 症例の内訳

解析対象症例の構成を図ト-2に示す。総投与症例数は10例であり、全例を嘔吐の有無、臨床症状改善度、安全度及び有用度の評価対象とした。



図ト-2 解析対象症例の構成

#### ④ 有効性の結果

##### i) 嘔吐発現の有無

トソソップの1回又は再投与により解析対象症例10症例中7例に嘔吐が認められ、嘔吐発現率は70.0% (95%信頼区間34.8～93.3%)であった(表ト-9)。1回投与時の嘔吐発現率は40.0% (4/10例)であったが、1回投与後30分までに嘔吐が発現しなかった6例については、再投与により3例に嘔吐が発現した。

表ト-9 嘔吐発現の有無

解析対象症例数	嘔吐発現の有無		嘔吐発現率	95%信頼区間
	有り	無し		
10	7	3	70.0%	34.8～93.3%

##### ii) 個々の臨床症状

4例に症状の消失が認められたが、症例数が少なく危険率5%の検定に耐えうる症例数とは考えられないものであった。

##### iii) 意識レベル

投与後の意識レベル値は平均的に下がる(覚醒度が上がる)方向にあったが、変化の大きさについては統計的に有意ではなかった。

##### iv) 臨床症状改善度

トソソップの投与前後で、患者の臨床症状から総合的に判定した臨床症状改善度については、解析対象症例10症例中9例が投与前に何らかの臨床症状、意識障害、臨床検査値の異常が確認された。そのうち4例については投与後に改善したが、その他5例は不変であった。なお、悪化例は1例もなかった(表ト-10)。

表ト-10 臨床症状改善度

解析対象症例数	改善	不変	悪化	症状なし	判定不能
10	4 (40.0%)	5 (50.0%)	0	1 (10.0%)	0

#### ⑤ 安全性の結果

##### i) 有害事象

有害事象の発現件数は、10件 (6/10例、60.0%、95%信頼区間26.2～87.8%)であった。そのうち、トソソップとの関連性について否定出来ない有害事象(副作用)は8件 (5/10例、50.0%)であった。副作用としては、嘔吐の遷延(投与後2時間を超えて発現した嘔吐)、嘔気の遷延(投与後2時間を超えて発現した嘔気)であり各々2例に認められた他、下痢、傾眠、頭痛、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇が各々1例ずつ

つ認められた（表ト-11）。なお、発現した有害事象はすべて軽度なものであり、死亡、その他重篤な有害事象は認められなかった。

表ト-11 因果関係別有害事象発現件数、発現率一覧\*

治験薬との関連 発現症状	関連性が 否定できない**	関連なし	合計
下痢	1 (10.0 %)	0	1 (10.0 %)
嘔吐の遷延	2 (20.0 %)	0	2 (20.0 %)
嘔気の遷延	2 (20.0 %)	0	2 (20.0 %)
めまい	0	1 (10.0 %)	1 (10.0 %)
傾眠	1 (10.0 %)	0	1 (10.0 %)
頭痛	1 (10.0 %)	0	1 (10.0 %)
クレアチンフォスフォ キナーゼ上昇	1 (10.0 %)	0	1 (10.0 %)
白血球増多	0	1 (10.0 %)	1 (10.0 %)
合計件数	8	2	10

\*：有害事象は 10 症例における発現件数及び発現率を記載した。なお、発現した症状の程度は、全て軽度であった。

\*\*：「関連あり」、「関連の疑いあり」、「関連不明」の合計数。

#### ii) 臨床検査値の評価

臨床検査値の変動については、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇（187 U/L → 595 U/L）と白血球増多（ $76 \times 10^2 / \mu\text{L}$  →  $121 \times 10^2 / \mu\text{L}$ ）が異常変動として認められた例があった。また、臨床検査後の前後差についてみると、ヘモグロビン濃度、GPT、BUN 及び LDH の低下、Bil 及び K の上昇については統計学的に有意な差が認められた。

#### iii) 安全度

発現した副作用や臨床検査値の異常変動の程度から判定した安全度の評価を表ト-12 に示す。「安全」及び「ほぼ安全」が 100.0 %（10/10 例、95 %信頼区間 74.1~100 %）を占め、「やや問題がある」、「問題がある」及び「判定不能」の症例はなかった。

表ト-12 安全度

解析対象 症例数	安全	ほぼ安全	やや問題 がある	問題がある	判定不能
10	5 (50.0 %)	5 (50.0 %)	0	0	0

## ⑥ 有用度の結果

嘔吐の有無、臨床症状改善度及び安全度を総合して評価した有用度を表ト-13に示す。「有用」が60.0% (6/10例、95%信頼区間26.2~87.8%)、「どちらとも言えない」が10.0% (1/10例)、「好ましくない」が30.0% (3/10例)及び「判定不能」が0%であった。

表ト-13 有用度

解析対象 症例数	有用	どちらとも 言えない	好ましくない	判定不能
10	6 (60.0%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)	0

## ⑦ 結論

本治験での嘔吐発現率は、70.0% (7/10例)であった。この結果は、山下らの自家製剤を用いた国内報告 (97.1%、34/35例) や海外報告 (30分以内に約90%に嘔吐が発現) に比べ、低い結果であった。その理由として、トソシロップ® を投与した患者10例のうち4例が、トソシロップ® の催吐効果に影響を及ぼす可能性がある、制吐作用のある薬剤 (塩酸クロミプラミン他) や5-HT受容体拮抗作用又は5-HTの取り込み阻害作用のある薬剤 (塩酸トラゾドン他) のいずれかを誤飲しており、それらの患者の嘔吐発現率が低かった (1/4例、25.0%) ことに起因していると推測される。一方、上記の薬剤を誤飲していなかった患者の嘔吐発現率は100% (6/6例)であった。

安全性の評価に関しては、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) が、8件 (5/10例、50.0%) 認められたが、程度はすべて軽度であり、予後調査までに軽快し、治療を必要とするものは1例もなかった。なお、発現した有害事象は、前述の国内及び海外報告にも発現しているものであった。

以上の成績より、トソシロップ® は12歳以上の薬毒物等誤飲患者の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると考えられた。



## 2) 1歳以上12歳未満

1歳以上12歳未満の薬毒物等の誤飲患者を対象としてトコンシロップ<sup>®</sup>を経口投与した時の有効性及び安全性を検討し、以下の結果を得た。試験方法の概略を表ト-14に示す。

表ト-14 試験方法の概略

項目	内容
治験の目的	トコンシロップ <sup>®</sup> の薬毒物等誤飲時の初期治療における有効性及び安全性を検討する。
試験の種類	オープントライアル
対象	1歳以上12歳未満の薬毒物等の誤飲患者  <選択基準> 第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.163)に同じ ただし、年齢が1歳以上12歳未満の患者  <除外基準> 第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.163)除外基準(2)~(9)に同じ
目標症例数	36例  <症例数設定の根拠> 臨床試験の初期段階での最少の症例数として、30例を目標とするが、除外・脱落症例の発生数を考慮し、目標症例数を36例とした。
使用薬剤	トコンシロップ <sup>®</sup>
用法・用量	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.163)に同じ ただし、1回の投与量は12mL
併用薬剤	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.163)に同じ
投与期間	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.163)に同じ
観察・検査項目	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.164)に同じ
観察・検査期間	表ト-15に記載
評価項目及び評価基準	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.164)に同じ ただし、2.検査項目中、血液学的検査、血液生化学検査、血圧については可能であれば実施する。
解析方法	第Ⅱ相(12歳以上)の試験( p.165)に同じ ただし、個々の臨床症状、意識レベルの経過及び臨床症状改善度の記述統計的処理は、臨床症状や意識レベル上の障害を有していた症例が少なく、また頻度の高い臨床症状がなかったため、省略された。
治験調整医師	
実施施設名及び施設数	
治験期間	

表トー 15 観察・検査期間

	投与前 (来院時)	初回 投与時 (0 時間)	帰宅直前* 又は 中止時	予後 調査時 (12~48 時間)	備考
患者背景	●				
患者の同意	●				
治験薬の投与		●			30 分以内に嘔吐 が無ければ再投 与
臨床症状 ・自他覚症状 (嘔吐発現)	●		●		
有害事象					
臨床検査及びその他の諸検査 ・臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査) ・血圧 ・脈拍数 ・呼吸数	○ ○ ● ●		○ ○ ● ●		
予後調査				●	
臨床症状改善度 安全度 有用度				● ● ●	

●：実施項目、○：可能であれば実施する項目、←→：実施期間

\*：観察期間は少なくとも投与後 2 時間までは実施、また、入院した場合は投与翌日まで実施

① 投与量設定の根拠

トコンシロップの製剤規格は USP トコンシロップや日局トコンシロップの規格に適合していることから、これまでの自家製剤の国内報告及び海外における報告を参考として設定した。

② 患者背景

患者背景を表ト-16に示す。

表ト-16 患者背景

項目	分類	症例数	%	
性別	男	25	69.4	
	女	11	30.6	
年齢	度数 (人)	1歳	20	
		2歳	8	
		3歳	4	
		4歳	1	
		5歳	2	
		6歳	0	
		7歳	1	
	Min~Max (歳)	1~7		
Mean±S. D. (歳)	1.92±1.42			
体重	度数 (人)	10 kg 未満	8	
		10 ~ 19 kg	26	
		20 kg 以上	2	
	Min~Max (kg)	7~29.5		
	Mean± S. D. (kg)	12.8±4.86		
誤飲から投与までの 経過時間	度数 (人)	1時間未満	10	
		1 ~ 2時間未満	22	
		2 ~ 3時間未満	2	
		3 ~ 4時間未満	1	
		4時間以上	1	
	Min~Max (時間:分:秒)	0:29:00~4:00:00		
Mean± S. D. (時間:分:秒)	1:19:25±0:43:29			
既往歴	なし	31	86.1	
	あり	5	13.9	
合併症*	なし	27	75.0	
	あり	9	25.0	
併用薬剤**	なし	27	75.0	
	あり	9	25.0	
総投与量	度数 (人)	12 mL	31	86.1
		24 mL	5	13.9
投与前臨床症状	異常症状なし	30	83.3	
	異常症状あり	6	16.7	
投与前脈拍数 (/分)	Min~Max	80~134		
	Mean± S. D.	108.53±16.13		
投与前呼吸数 (/分)	Min~Max	12~42		
	Mean± S. D.	29.64±6.88		

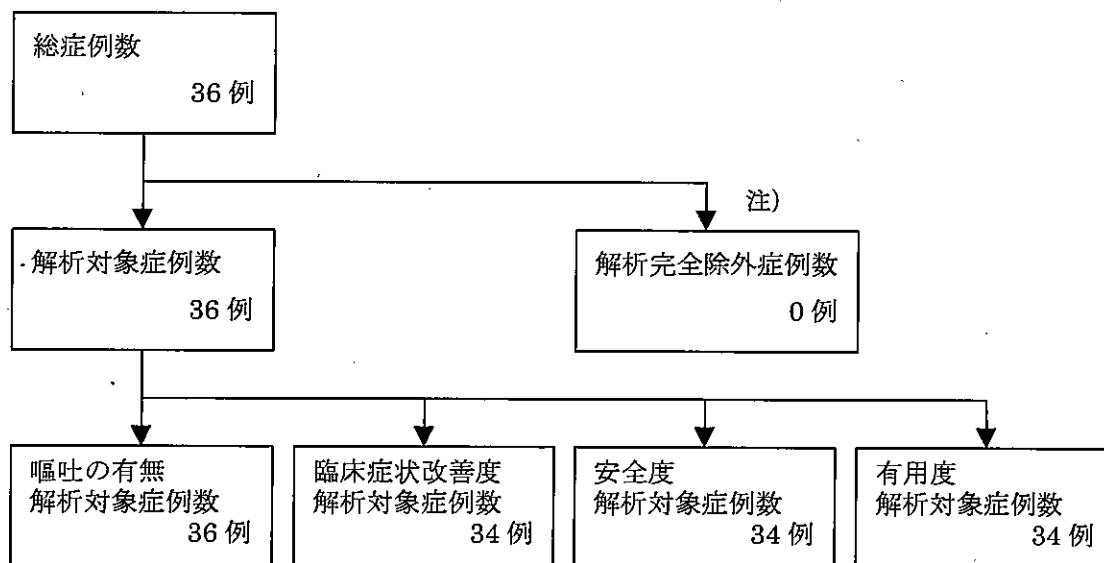
(36 症例)

\* : 罹患中の疾患

\*\* : 現在服用中もしくは過去 1 ヶ月以内に連用されていた薬剤

### ③ 症例の内訳

解析対象症例の構成を図ト-3 に示す。総投与症例数は 36 例で、全例を嘔吐の有無の解析対象とした。臨床症状改善度、安全度及び有用度の評価については、投与後の医学的判断で中止となった 1 例と観察時間が短かった 1 例を除き 34 例を解析対象とした (表ト-17)。



図ト-3 解析対象症例の構成

注) 解析完全除外症例数：嘔吐の有無、臨床症状改善度、安全度、有用度の 4 項目すべてについて除外した例数のこと。

表ト-17 不採用症例の取り扱いとその理由

	理由	例数 (例)	被験者 識別 コード	嘔吐 の有無	臨床症状 改善度	安全度	有用度
中止例	中止*	1		○ (有)	× (判定不能)	× (判定不能)	× (判定不能)
試験 規約 違反例	選択基準 違反**	1		○ (有)	○ (症状なし)	○ (安全)	○ (有用)
	除外基準 違反***	4		○ (有) ○ (有) ○ (有) ○ (有)	○ (症状なし) ○ (症状なし) (改善) (悪化)	○ (安全) (判定不能) (安全) (安全)	○ (有用) (判定不能) (有用) (どちらとも言えない)
	処置 違反****	1		○ (有)	× (症状なし)	× (安全)	× (有用)
	有用度 判定基準 違反*****	1		○ (有)	○ (症状なし)	○ (安全)	○ (どちらとも言えない)

○：採用      ×：不採用

\*：医学的判断での中止例

ホウ酸を致死量の2倍以上飲んでおり、催吐のみでは予後に影響が出ると考え、本剤投与後30分から胃洗浄等の処置を行ったため、中止とした。ただし、嘔吐の有無の評価のみ解析対象としても問題とならないと判断し採用した。

\*\*：選択基準違反例（年齢1歳未満）

本症例（女児）は、あと2時間で満1歳となる患者であること、体重は10kgで1歳女児の平均体重（10.3kg）と大差がなく、治験責任医師が問題なしと判断した結果採用した。

\*\*\*：除外基準違反例（合併症として「てんかん」「喘息」）

合併症とは治療の目的である原疾患の症状に合併して発現している症状をいうが、今回問題となった症例では誤飲時に症状を発現しているものは1例もなかったため全症例採用とした。

\*\*\*\*：処置違反（投薬後の観察時間が2時間未満）

本治験では、投薬後2時間の観察を必須としているが、約1時間半後に帰宅させていた。（帰宅直前には症状が認められず、また翌日の予後調査にて健在であることを確認している）

\*\*\*\*\*：有用度判定基準違反

小さなマグネットを誤飲し、誤飲物質が吐物中に認められなかった。有用度は「有用」となるが、誤飲物質を除去できなかったことから、「どちらとも言えない」と治験分担医師及び治験責任医師が判断した。有用度判定基準から外れた評価であるが、本症例の状況から評価は妥当なものと判断し採用した。

#### ④ 有効性の結果

##### i) 嘔吐発現の有無

トソップの1回又は再投与により解析対象症例 36 症例中 35 例に嘔吐が認められ、嘔吐発現率は 97.2 % (95 %信頼区間 85.5~99.9 %) であった (表ト-18)。1回投与時の発現率は 91.7 % (33/36 例) であったが、1回投与後 30 分までに嘔吐が発現しなかった 3 例については、再投与により 2 例に嘔吐が発現した。

表ト-18 嘔吐発現の有無

解析対象症例数	嘔吐発現の有無		嘔吐発現率	95 %信頼区間
	有り	無し		
36	35	1	97.2 %	85.5~99.9 %

##### ii) 臨床症状改善度

トソップの投与前後で、患者の臨床症状から総合的に判定した臨床症状改善度については、解析対象症例 34 症例中 6 例に投与前に何らかの臨床症状が確認された。そのうち、2 例は投与後に改善したが、1 例が不変、3 例が判定不能であった (表ト-19)。なお、トソップ投与前には症状がなかったが、誤飲物質 (ボルタレン) により投与後、症状 (低体温) が発現し、「悪化」と判定された例が 2 例あった。

表ト-19 臨床症状改善度

解析対象症例数	改善	不変	悪化	症状なし	判定不能
34	2 (5.9 %)	1 (2.9 %)	2 (5.9 %)	26 (76.5 %)	3 (8.8 %)

#### ⑤ 安全性の結果

##### i) 有害事象

有害事象の発現件数は、12 件 (11/36 例、30.6 %、95 %信頼区間 16.4~48.1 %) であった。そのうち、トソップとの関連性について否定出来ない有害事象 (副作用) は 9 件 (8/36 例、22.2 %) であった。副作用としては、下痢が 6 例 (6/36 例、16.7 %) に認められた他、嘔吐の遷延 (投与後 2 時間を超えて発現した嘔吐)、嘔気の遷延 (投与後 2 時間を超えて発現した嘔気)、傾眠が各々 1 例ずつ認められた (表ト-20)。なお、これらの有害事象は、すべて軽度であり、死亡、その他重篤な有害事象は認められなかった。

表ト-20 因果関係別有害事象発現件数、発現率一覧\*

治験薬との関連 発現症状	関連性が 否定できない**	関連なし	合計
下痢	6 (16.7 %)	1 (2.8 %)	7 (19.4 %)
嘔吐の遷延	1 (2.8 %)	0	1 (2.8 %)
嘔気の遷延	1 (2.8 %)	0	1 (2.8 %)
傾眠	1 (2.8 %)	0	1 (2.8 %)
低体温	0	2 (5.6 %)	2 (5.6 %)
合計件数	9 (25.0 %)	3 (8.3 %)	12 (33.3 %)

\* : 有害事象は 36 症例における発現件数及び発現率を記載した。なお、発現した症状の程度は、全て軽度であった。

\*\* : 「関連あり」、「関連の疑いあり」、「関連不明」の合計数。

ii) 臨床検査値の評価

臨床検査値の変動については、投与前後でデータが得られた症例が 1 例のみであったため、臨床検査値前後差及び臨床検査値異常の有無の評価は行わなかった。なお、データが得られた 1 例については、投与前後の臨床検査値異常変動は認められなかった。

iii) 安全度

発現した副作用や臨床検査値の異常変動の程度から判定した安全度の評価を表ト-21 に示す。「安全」及び「ほぼ安全」が 97.1% (33/34 例、90%信頼区間 84.7~99.9%)、「やや問題がある」及び「問題がある」症例はなかった。また、「判定不能」は 2.9% (1/34 例) であった。

表ト-21 安全度

解析対象 症例数	安全	ほぼ安全	やや問題 がある	問題がある	判定不能
34	28 (82.4 %)	5 (14.7 %)	0	0	1 (2.9 %)

#### ⑥ 有用度の結果

嘔吐の有無、臨床症状改善度及び安全度を総合して評価した有用度を表ト-22 に示す。「有用」が 76.5 % (26/34 例、95 %信頼区間 58.3~89.3 % )、「どちらとも言えない」が 8.8 % (3/34 例)、「好ましくない」が 2.9 % (1/34 例) 及び「判定不能」が 11.8 % (4/34 例) であった。

表ト-22 有用度

解析対象 症例数	有用	どちらとも 言えない	好ましくない	判定不能
34	26 (76.5 %)	3 (8.8 %)	1 (2.9 %)	4 (11.8 %)

#### ⑦ 結論

本治験での嘔吐発現率は、97.2 % (35/36 例) であった。この結果は、山下らの自家製剤を用いた国内報告 (97.1 %、34/35 例) や海外報告 (30 分以内に約 90 %に嘔吐が発現) と同程度の発現率であった。

安全性の評価に関しては、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象(副作用)が 9 件 (8/36 例、22.2 %) 認められたが、程度はすべて軽度であった。なお、発現した有害事象は、前述の国内及び海外報告にも発現しているものであった。

以上の成績より、トソシロップは 1 歳以上 12 歳未満の薬毒物等誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると考えられた。



(3) 第Ⅲ相試験

6 ヶ月齢以上 1 歳未満の薬毒物等の誤飲患者を対象としてトコンロップ®を投与した時の有効性及び安全性を検討し、以下の結果を得た。試験方法の概略を表ト-23 に示す。

表ト-23 試験方法の概略

項 目	内 容
治 験 の 目 的	トコンロップ®の薬毒物等誤飲時の初期治療における有効性及び安全性を検討する。
試 験 の 種 類	オープントライアル
対 象	6 ヶ月齢以上 1 歳未満の薬毒物等を誤飲した疑いのある患者  <選択基準> 第Ⅱ相 (12 歳以上) の試験 ( p. 163) に同じ ただし、年齢が 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の患者 <除外基準> 第Ⅱ相 (12 歳以上) の試験 ( p. 163) 除外基準 (2)~(9)に同じ
目 標 症 例 数	30 名  <症例数設定の根拠> 主要評価項目が嘔吐発現率であることから、有効性に着目して、症例数を設定した。1 歳以上 12 歳未満の誤飲患者を対象とした第Ⅱ相試験で得られた結果から、本治療で 90% 以上の嘔吐発現率が得られるものと仮定し、実際の患者母集団での嘔吐発現率に関する危険率 5% の片側検定を行い、80% の確率で帰無仮説を棄却するために必要な症例数を集積するものとした。帰無仮説下における嘔吐発現率を、手指による咽頭刺激による嘔吐発現率が約 3 割といわれていることを考慮し、その倍以上の 70% と設定すると、必要症例数は 28 例となるため、30 例を集積することとした。
使 用 薬 剤	トコンロップ®
用 法 ・ 用 量	トコンロップ®の 8 mL を経口投与する <sup>注1)</sup> 。投与後 45 分以内に嘔吐が無い場合には、胃洗浄等適切な処置をする。なお、再投与は行わない。
併 用 薬 剤	原則として投与後 2 時間 (臨床症状の投与後調査前) までは、他の薬剤及び治療の併用を行わない。ただし、救命救急の立場からやむなき場合及び嘔吐が発現しなかった場合の胃洗浄等の処置はその限りではない <sup>注2)</sup> 。なお、活性炭を使用する場合には、本治療薬により誘発された嘔吐が完了した後にのみ使用する。
投 与 期 間	第Ⅱ相 (12 歳以上) の試験 ( p. 163) に同じ ただし、1 回投与とする
観 察 ・ 検 査 項 目	1. 観察項目 患者背景、臨床症状 (嘔吐の有無、嘔吐発現時間、吐物中誤飲物質の有無、嘔吐発現回数、その他の他覚所見)、有害事象、予後調査 2. 検査項目 脈拍数、呼吸数、血圧* (* : 可能であれば実施)
観 察 ・ 検 査 期 間	図ト-4 に記載

表ト-23 試験方法の概略（続き）

項 目	内 容
<p>評価項目及び 評価基準</p>	<p>1. 有効性の評価 (1)嘔吐発現の有無 投与後 45 分以内の嘔吐発現の有無を判定する。</p> <p>2. 安全性の評価 (1)嘔吐以外の他覚所見の推移 (2)脈拍数、呼吸数及び血圧の推移 (3)有害事象の有無** (4)副作用の有無</p> <p>**：有害事象の調査方法 代諾者への問診及び観察により調査する。重症度、重篤度及び因果関係の判定については以下に従う。</p> <p>(1) 重症度（有害事象の程度（強さ）） 1. 軽度：観察を要する程度の発現、治験継続 2. 中等度：処置を必要とする程度の発現、治験継続 3. 重度：治験中止</p> <p>(2) 重篤度（有害事象の臨床的、医学的な意味合いの強さ） 1. 重篤：以下の①、②、③、④及び⑤のいずれかに該当する場合 ①死に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの 2. 重篤でない</p> <p>(3) 因果関係 因果関係 1、2、9 のものは、副作用として取り扱う。 1. 関連あり：有害事象が治験薬の投与により発現し、原疾患、治験期間中に罹患している疾患、併用薬及び併用療法など他の要因を否定できる 2. 関連の疑いあり：有害事象が治験薬の投与により発現し、原疾患、治験期間中に罹患している疾患、併用薬及び併用療法など他の要因を否定できない 3. 関連なし：有害事象の直接的な原因が、治験薬以外に明確に特定できる 9. 関連不明：因果関係評価のための情報不足により、上記 1.～3. の判定ができない</p>
<p>解 析 方 法</p>	<p>1. 有効性に関する検証的評価のための統計的処理 嘔吐発現のあった症例について、評価対象集団内における割合を求め、母集団での嘔吐発現率についての点推定及び信頼区間推定を行う。</p> <p>2. 安全性に関する記述のための統計的処理 ①脈拍数、呼吸数及び血圧の前後差 投与前後で脈拍数、呼吸数及び血圧の測定が行われている症例について、符号付き順位和検定を行う。 ②脈拍数、呼吸数及び血圧における異常変動の有無 各項目における異常変動の有無を集計する。また異常変動の発生割合について点推定及び信頼区間推定を行う。 ③有害事象の有無 有害事象症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。 ④副作用の有無 副作用症例の割合について、点推定及び信頼区間推定を行う。</p>
<p>治験調整医師</p>	

表ト-23 試験方法の概略(続き)

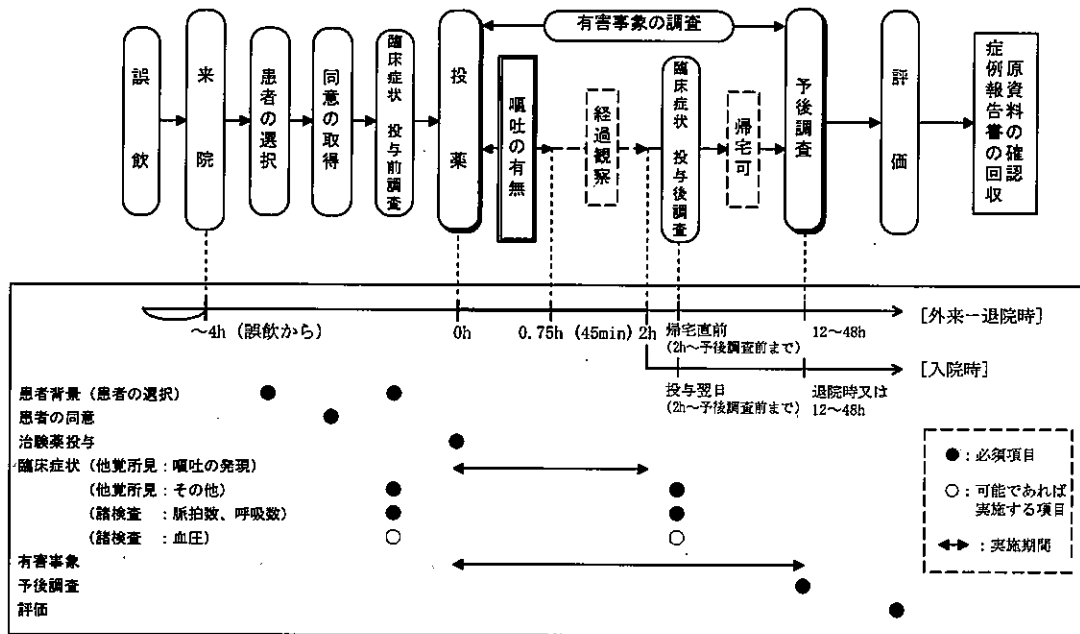
項目	内容
実施施設名及び施設数	他3施設
治験期間	

注1)：投与方法の補足(嘔吐を促進する方法)

投与に際しては、状況及び必要に応じ、下記事項を参考とする。

- ① トコンシロップの催吐作用は、投与直後に120～240 mLの水を与えることで促進されるので飲水は重要である。
- ② 誤嚥を避けるための適切な体位をとらせること。
- ③ 投与後は体をなるべく動かさずようにし、嘔吐を促すこと。

注2)：本治験薬は軽度の下痢が発現することが知られており、下剤を使用する場合は慎重に行う。



図ト-4 観察・検査期間

① 投与量設定の根拠

トコンシロップの製剤規格は USP トコンシロップや日局トコンシロップの規格に適合していることから、これまでの自家製剤の国内報告及び海外における報告を参考として設定した。

② 患者背景

患者背景を表ト-24 に示す。

表ト-24 患者背景

項目	分類	症例数	%
性別	男	16	55.2
	女	13	44.8
年齢*	度数 (人)	6ヶ月	0
		7ヶ月	8**
		8ヶ月	3
		9ヶ月	5
		10ヶ月	10
		11ヶ月	4
	Min~Max (日)	221 ~ 363	
Mean±S. D. (日)	290 ± 41.1		
体重	度数 (人)	7 kg	1
		8 kg	8
		9 kg	16**
		10 kg	4
		11 kg	0
		12 kg	1
	Min~Max (kg)	7 ~ 12	
Mean±S. D. (kg)	8.90 ± 0.94		
誤飲から来院までの経過時間	度数 (人)	1 時間未満	24**
		1 ~ 2 時間未満	6
	Min~Max (分)	17 ~ 75	
	Mean±S. D. (分)	39.9 ± 15.9	
既往歴	なし	27	93.1
	あり	2	6.9
合併症***	なし	24	82.8
	あり	5	17.2
併用薬剤****	なし	23	79.3
	あり	6	20.7
総投与量	度数 (人)	8 mL	30**
投与前臨床症状	異常症状あり	29	100.0
	異常症状なし	0	0.0
投与前脈拍数 (/分)	Min~Max	70 ~ 174	
	Mean±S. D.	122.0 ± 24.1	
投与前呼吸数 (/分)	Min~Max	20 ~ 62	
	Mean±S. D.	33.0 ± 10.4	
	不明	3	-

(29 症例)

\* : 1ヶ月を 30 日として計算した

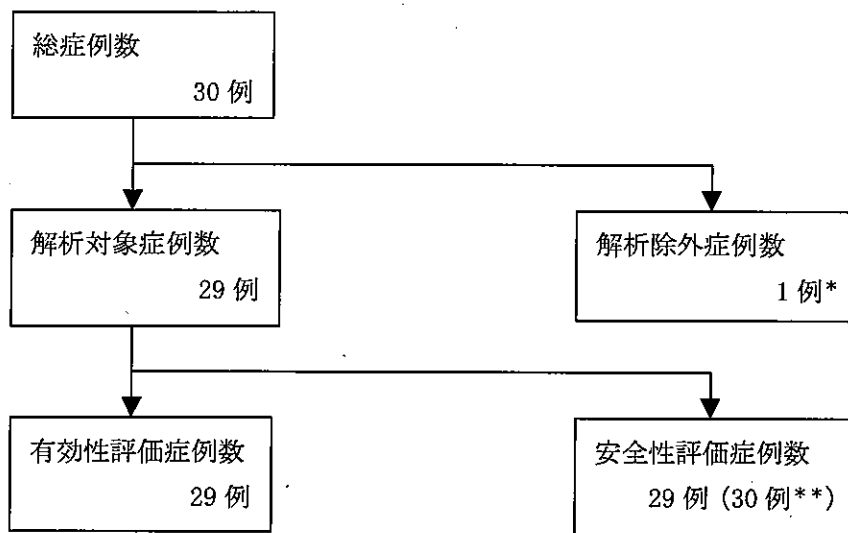
\*\* : GCP 逸脱例 1 例を含む

\*\*\* : 罹患中の疾患

\*\*\*\* : 現在服用中もしくは過去 1 ヶ月以内に連用されていた薬剤

③ 症例の内訳

解析対象症例の構成を図ト-5に示す。総投与症例数は 30 例であったが GCP 逸脱例が 1 例あったため、29 例を有効性及び安全性の評価対象とした。



\* : GCP 逸脱例

本症例は、治験分担医師の指導の下で治験協力者として指名受けていない派遣医が、同意取得の補助、同意書、症例報告書の記載の一部を実施した。

\*\* : 不採用例を含めた場合 (ITT 解析)

図ト-5 解析対象症例の構成

④ 有効性の結果

i) 嘔吐発現率

トコンロップ® の投与により解析対象症例 29 症例中 28 例に 45 分以内に嘔吐が認められ、嘔吐発現率は 96.6 % (90 %信頼区間 84.7~99.8 %) であった (表ト-25)。

表ト-25 嘔吐発現の有無

解析対象症例数	嘔吐発現の有無		嘔吐発現率	90 %信頼区間
	有り	無し		
29	28	1	96.6 %	84.7~99.8 %

## ⑤ 安全性の結果

### i) 有害事象

有害事象の発現件数は、11件（11/29例、37.9%、90%信頼区間 22.9～54.9%）であった。そのうち、トソシロップとの関連性について否定出来ない有害事象（副作用）は9件（9/29例、31.0%、90%信頼区間 17.2～47.9%）であった。副作用としては、下痢が4件（4/29例、13.8%）、嘔吐の遷延が3件（3/29例、10.3%）認められた他、傾眠、吐物中鮮血が各1例ずつ認められた（表ト-26）。なお、これらの有害事象は、すべて軽度であり、死亡、その他重篤な有害事象は認められなかった。

表ト-26 因果関係別有害事象発現件数、発現率一覧\*

発現症状 \ 治験薬との関連	関連性が否定できない**	関連なし	合計
下痢	4 (13.8%)	0	4 (13.8%)
嘔吐の遷延	3 (10.3%)	0	3 (10.3%)
傾眠	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)
吐物中鮮血	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)
嘔吐	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)
咽頭炎	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)
合計件数	9 (31.0%)	2 (6.9%)	11 (37.9%)

\*：有害事象は29症例における発現件数及び発現率を記載した。なお、発現した症状の程度は、全て軽度であった。

\*\*：「関連あり」、「関連の疑いあり」、「関連不明」の合計数。

## ⑥ 結論

本治験での嘔吐発現率は、96.6%（28/29例）であった。この結果は、12歳以上の薬毒物等の誤飲患者を対象とした第II相試験（嘔吐発現率：70.0%）及び1歳以上12歳未満の誤飲患者を対象とした第II相試験（嘔吐発現率：97.2%）と同程度の発現率であった。

安全性の評価に関しては、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象（副作用）が9件（9/29例、31.0%）認められたが、程度はすべて軽度なものであった。また、未知の有害事象は認められなかった。発現した副作用の下痢や傾眠は、本治験に先立って実施された第II相試験（1歳以上12歳未満）や前述の国内及び海外報告でも発現しているものであった。

以上の成績から、トソシロップの有効性が検証された。トソシロップは6ヶ月齢以上1歳未満の薬毒物等誤飲時における初期治療薬として、有効かつ安全に使用可能であると考えられた。

## 2. 臨床試験成績のまとめ

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における臨床試験成績について、試験別・背景因子別の有効性、安全性のまとめを表ト-27～29に示す。

### (1) 有効性のまとめ

薬毒物等を誤飲若しくはその疑いのある患者で、年齢が12歳以上（10例）、1歳以上12歳未満（36例）及び6ヶ月齢以上1歳未満（30例）を対象として、年齢層の高い対象から順にトソロップの有効性及び安全性について検討した。

各試験の嘔吐発現率は、12歳以上で70%（7/10例）、1歳以上12歳未満で97.2%（35/36例）及び6ヶ月齢以上1歳未満で96.6%（28/29例）であった。12歳以上の投与群は、他の群と比較し嘔吐発現率が低く、合併症あるいは併用薬の「有り」の患者においても嘔吐発現率が低かった。また、12歳以上の群においては、既往歴及び合併症として精神神経系の疾患があり、併用薬および誤飲物質の主たるものは抗うつ薬などの向精神薬であった。これらの患者の誤飲物質中には、制吐作用のある薬剤や5-HT受容体拮抗作用又は5-HTの取り込み阻害作用のある薬剤が含まれ、これらの薬剤を誤飲していた例では嘔吐発現率が25.0%（1/4例）と低く、これが本項目の嘔吐発現率に影響を及ぼしているものと推測された。

用法・用量及び投与回数の項目においては、12歳以上及び1歳以上12歳未満の投与群共に嘔吐が発現しなかった例の半数以上が再投与により嘔吐が発現した。また、6ヶ月齢以上1歳未満の投与群では、再投与を行わなくとも他の年齢層と同様の嘔吐発現率であった。

以上の結果より、トソロップは優れた催吐作用を有する薬剤であると考えられる。

### (2) 安全性のまとめ

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の成績について、試験別・副作用の種類別嘔吐発現頻度の一覧を表ト-28に示す。

安全性の評価は、年齢が12歳以上の試験で10例、1歳以上12歳未満で36例及び6ヶ月齢以上1歳未満で29例の合計75例に実施された。副作用は、下痢11件（14.7%）及び嘔吐の遷延6件（8.0%）が各年齢層で認められ、その他、嘔気の遷延3件、傾眠3件、頭痛1件、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇1件、吐物中鮮血1件が認められた。これらの副作用は、すべて軽度であり治療を必要としなかった。また、嘔吐の発現が遅延したあるいは無かった場合でも、必ずしも副作用が発現するものではなかった。なお、嘔気の遷延や頭痛等の自覚症状及び臨床検査値異常は、幼少の患者から調査することが不可能であったが、副作用の症状は、どの年齢層でも同様であった。下痢に関しては、救急医療の現場では誤飲物質の排除の観点から下剤が用いられることもあり、トソロップにより発現する下痢は必ずしも好ましくない症状ではないという医師の意見もある。しかしながら、激しい下痢を伴っている患者への適用または本剤と下剤の併用については、本剤で認められた有害事象の下痢を増悪させる可能性があるため、慎重に行われるべきと考える。なお、嘔吐の発現が遅延したあるいは無かった場合には本剤の血漿中濃度が高くなることや、特

に小児では体重あたりの投与量が成人より多いことから、成人より本剤の血漿中濃度が高くなることが予想されるが、本治験において嘔吐の発現が遅延したあるいは無かった場合、必ずしも副作用が発現するものではなかったこと、発現した副作用はすべて軽度であったこと、及び海外で適正に使用された場合には安全性上問題がない<sup>1,2)</sup>との報告があることから勘案すれば、このような場合でも、本治験での用法・用量の範囲であるならば、安全性は担保できるものと推測する。

以上の結果から判断して、薬毒物等の誤飲時の初期治療薬として、有効かつ安全に使用できるものと考えられる。

#### 【引用文献】

- 1) Litovitz T L et al: Am J Emerg Med 15, 447 (1997)
- 2) AACT and EAPCCT (American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists) : Clin Tox 35(7), 699-709 (1997)



表卜一27 試験別・背景因子別嘔吐発現の有無一覧

背景因子	薬毒物等経飲時の初期治療(催吐剤)												合計				
	申請効能			第II相試験 (12歳以上)			第II相試験 (1歳以上12歳未満)			第III相試験 (6ヶ月齢以上1歳未満)							
	試験区分	評価対象例数	嘔吐発現例数	嘔吐発現率(%)	評価対象例数	嘔吐発現例数	嘔吐発現率(%)	評価対象例数	嘔吐発現例数	嘔吐発現率(%)	評価対象例数	嘔吐発現例数	嘔吐発現率(%)	評価対象例数	嘔吐発現例数	嘔吐発現率(%)	
代表施設名及び施設数	他1施設			他1施設			他1施設			他3施設							
症例数	2	1	50.0	7	70.0	—	—	—	25	24	96.0	16	15	93.8	43	40	93.0
性別	8	6	75.0	—	—	—	—	—	11	11	100.0	13	13	100.0	32	30	93.8
年齢	10	7	70.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	7	70.0
合併症	—	—	—	—	—	—	—	—	36	35	97.2	—	—	—	36	35	97.2
併用薬	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	29	28	96.6	29	28	96.6
用法・用量	※1	3	1	33.3	9	9	100.0	5	4	80.0	17	14	82.4	17	14	82.4	
	※2	7	4	57.1	27	26	96.3	24	24	100.0	58	56	96.6	58	56	96.6	
	※2	3	3	100.0	27	26	96.3	6	5	83.3	22	18	81.8	53	52	98.1	
	※2	4	4	100.0	—	—	—	—	—	—	4	4	100.0	4	4	100.0	
※2	6	3	50.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	3	50.0		
※2	—	—	—	31	31	100.0	—	—	—	—	—	—	31	31	100.0		
※2	—	—	—	5	4	80.0	—	—	—	—	—	—	5	4	80.0		
※2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	29	28	96.6	29	28	96.6		

一：実施せず

※1：現在服用中もしくは過去1ヵ月以内に連用されていた薬剤

※2：初回投与30分以内に嘔吐が無い場合には、同量を再投与した。但し、初回投与1時間以内に嘔吐が無い場合には、胃洗浄等の適切な処置をとった。

表ト—28 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表

試験の区分	第Ⅱ相試験 (12歳以上)		第Ⅱ相試験 (1歳以上12歳未満)		第Ⅲ相試験 (6ヶ月齢以上1歳未満)		合計
	他1施設	他1施設	他1施設	他1施設	他3施設	他3施設	
代表施設名及び施設数							
安全性評価対象例数	10	36	36	29	75		
副作用発現例数	5	8	8	9	22		
副作用発現件数	8	9	9	9	26		
副作用の種類							
下痢	10.0% (1/10)	16.7% (6/36)	16.7% (6/36)	13.8% (4/29)	14.7% (11/75)		
嘔吐の遷延※1	20.0% (2/10)	2.8% (1/36)	2.8% (1/36)	10.3% (3/29)	8.0% (6/75)		
嘔気の遷延※2	20.0% (2/10)	2.8% (1/36)	2.8% (1/36)	—	4.0% (3/75)		
傾眠	10.0% (1/10)	2.8% (1/36)	2.8% (1/36)	3.4% (1/29)	4.0% (3/75)		
頭痛	10.0% (1/10)	—	—	—	1.3% (1/75)		
クレブソフキナーゼ 上昇	10.0% (1/10)	—	—	—	1.3% (1/75)		
吐物中鮮血	—	—	—	3.4% (1/29)	1.3% (1/75)		

—：実施せず

※1：トロンゾップ投与後2時間を超えて発現した嘔吐

※2：トロンゾップ投与後2時間を超えて発現した嘔気

表ト—29 背景因子別・副作用発現数一覧表

背景因子	要因		副作用発現		中止		副作用の種類及び件数					
	例数	件数	例数	率 (%)	下痢	嘔吐の遷延	嘔気の遷延	傾眠	頭痛	クアアノオノオホキヤセ 上昇	吐物中 鮮血	
性別	男	10	13	0	/	6	3	1	1	1	1	
	女	12	13	0	/	5	3	2	2	1		
年齢	12歳以上	5	8	0	/	1	2	2	1	1		
	1歳以上12歳未満	8	9	1	/	6	1	1	1			
	6ヶ月齢以上1歳未満	9	9	0	/	4	3	1	1		1	
合併症	有り	3	3	0	/	2				1		
	無し	19	23	0	/	9	6	3	3	1	1	
併用薬	有り	5	6	0	/	2	1	1	1	1		
	無し	17	20	0	/	9	5	2	2	1	1	
及び 用法・ 投与回 用量数	※2 15 mL	3	4	0	/	1	1	1	1			
	15 mL×2	2	4	0	/		1	1	1	1		
	※2 12 mL	6	6	1	/	4	1	1				
	12 mL×2	2	3	0	/	2		1				
	8 mL	9	9	0	/	4	3		1		1	

※1：現在服用中もしくは過去1ヵ月以内に連用されていた薬剤

※2：初回投与30分以内に嘔吐が無い場合には、同量を再投与した。但し、初回投与1時間以内に嘔吐が無い場合には、胃洗浄等の適切な処置をとった。

### 3. 国内及び海外における臨床試験成績の要約

国内においては、病院内で製造された自家製トコンシロップを用いた使用経験に関する文献が散見され、海外（主に米国）では USP トコンシロップを用いた治験成績や使用経験に関する文献が多数見受けられる。それらのうち主要な文献情報の概要を以下に示す。

#### (1) 国内で実施された自家製トコンシロップの使用経験

国内における使用経験では、小児に投与した場合、その 90 % 以上に嘔吐が発現し、有害事象として傾眠、下痢などが認められている（表ト-30）。

表 ト-30 国内で報告されている自家調製製剤による治験成績

対象	治験デザイン	嘔吐させる目的物質	実施施設	成績	引用文献
患者 (小児) 35 例	オープン スタディ	薬毒物	筑波大学 臨床医学 系他	USP トコンシロップの製造法に準じた方法で製造した製剤を 1 歳未満 8 mL、1~12 歳 12 mL、12 歳以上 15 mL を投与し効果と安全性を確認した。 薬毒物摂取から初回嘔吐までの時間は 51.9 ± 37.9 分、製剤投与後初回嘔吐までの時間は 21.6 ± 8.9 分、嘔吐回数は 2.1 ± 2.2 回であった。嘔吐は 34 例 (97.1 %) に発現した。投与後 2 時間の患者の状態で変化が認められた項目は、1 分間に脈拍が 10 以上増加したものが 6 例 (17 %)、10 以上減少したものが 1 例 (3 %) であり、血圧には変化がなかった。異常所見としては、元気がなくぐったりしている、傾眠*、咳多発、顔面蒼白などが 7 例であり、下痢が 2 例に確認された。	1
患者 (小児) 71 例	オープン スタディ	薬毒物	東邦大学 小児科他	USP トコンシロップの製造法に準じた方法で製造した製剤を小児に投与し効果と安全性を確認した。投与量は 1 mL/kg であり、製剤投与後初回嘔吐までの時間は平均 24.7 分、嘔吐回数は平均 2.2 回であった。嘔吐は 71 例中 91.4 % の患者に発現した。副作用は特に認められなかった。	2

\*：原著では寝るという表現であったが、傾眠に統一した。

(2) 海外における治験成績

海外におけるトコンシロップと胃洗浄との比較試験成績のうち代表的な報告についてまとめた。対象はすべて成人であり、トコンシロップは胃洗浄と比較した場合、同等かそれ以上の効果を有するとの報告が多かったが、誤飲した物資の特性（形状、溶解性など）及び誤飲から治療までの時間によって評価が分かれた。またオーストラリアにおいて実施された USP\* 製剤と APF\*\* 製剤の比較試験成績が報告されている。

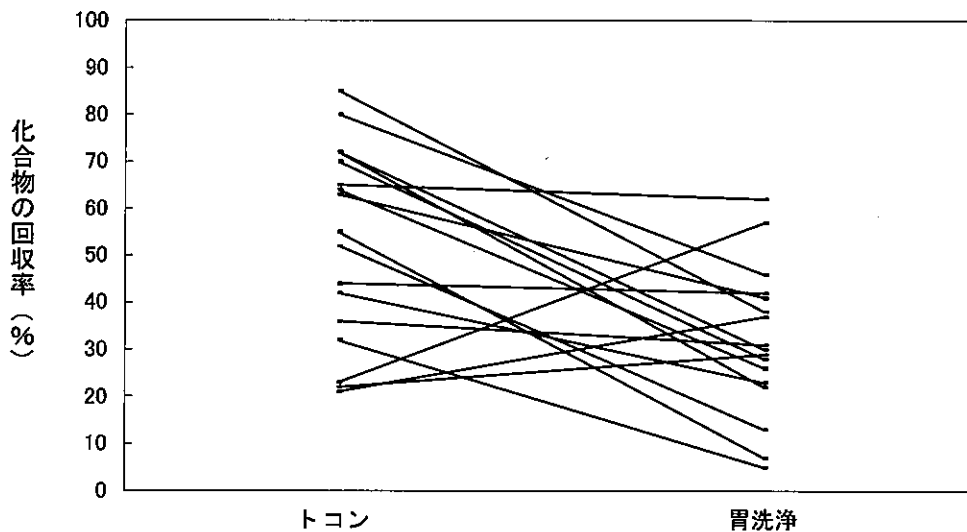
\*: United States Pharmacopoeia

\*\* : Australian Pharmaceutical Formulary

1) ラベル体を用いた胃洗浄とトコンシロップの有効性比較

(実施医療機関：Valley Medical Center, 米国)

被験者に  $Tc^{99m}$  でラベルした sulfur colloid 入りカプセル (An-Sulfur Colloid kit, Syncor Int. Corp.) を投与し、5 分後にトコンシロップを投与した。2~4 週後に同一被験者に同様のカプセル投与後、胃洗浄処置を施した。トコンシロップ投与による吐物中の放射活性と胃洗浄により得られた胃内容物中の放射能を基に投与された化合物の回収率を算出すると、前者が  $54.1 \pm 21.3\%$ 、後者が  $30.3 \pm 17.4\%$  であり、トコンシロップのほうが有意に回収率が高かった ( $p=0.0021$ )。個別症例の回収率を図ト-6 に示す。



図ト-6 トコンシロップと胃洗浄による回収率の比較 (個別症例)

2) 薬物大量摂取患者におけるトコンシロップと胃洗浄処置の比較 (内視鏡検査による胃内容物の比較)

(実施医療機関: Leicester Royal Infirmary, 英国)

30 例の患者のうち、無作為に選択された 13 例にトコンシロップを投与し嘔吐させた後、胃内視鏡検査を実施したところ、5 例 (38.5 %) の胃内に残余固形物を認めた。一方、胃洗浄を施行した 17 例のうち、15 例 (88.2 %) の胃内に残余固形物を認めた。当該試験条件下においては、胃洗浄により患者が摂取した薬物を完全に取り除くことは不可能と考えられた。

またサリチル酸とパラセタモールを摂取した被験者のみ少なくとも摂取 4 時間以内に採血を行って当該薬物の血漿中濃度を測定した。トコンシロップ投与から嘔吐までの時間は 11~25 分 (平均 23 分) であった。各被験者の詳細を表ト-31、32 に示す。

表ト-31 トコンシロップを投与した被験者の吐物および胃内視鏡所見

薬物摂取 後時間 (時間)	薬物	血漿中濃度 (mg/dL)	摂取し た量 (錠)	吐物中の 固形物	吐物中 固形物 の量	胃内容物	胃内容 物の量
1.00	Prothiaden	—	39	なし	—	空	—
1.30	Paracetamol	5.9	25	食物	少量	液体	中程度
2.00	Paracetamol	6.3	19	錠剤	中程度	錠剤	中程度
2.00	Ponstan/ Flagyl	— —	21 10	食物	少量	空	—
3.00	Naproxen	—	14	なし	—	錠剤	少量
3.00	Paracetamol	10.6	50	なし	—	空	—
3.00	Paracetamol	2.3	34	食物	少量	食物	少量
3.20	Sudafed	—	8	なし	—	空	—
3.30	Paracetamol	3.2	20	なし	—	空	—
4.00	Aspirin	11.3	50	食物及び錠剤	中程度	食物及び錠剤	少量
4.00	Co-proxamol	2.8	40	食物	多量	食物	多量
4.30	Paracetamol	10.3	15	なし	—	空	—
4.35	Co-proxamol	2.0	18	なし	—	空	—

表 ト-32 胃洗浄を施行した被験者の胃からの回収物および胃内視鏡所見

薬物摂取 後時間 (時間)	薬物	血漿中濃度 (mg/dL)	摂取し た量 (錠)	回収物中の 固形物	回収物中 固形物の 量	胃内容物	胃内容 物の量
不明	Nifed/Barb	—	30+35	食物	中程度	食物	少量
不明	Prothiaden/ Gamanil	— —	35 40	なし	—	錠剤	少量
1.00	Aspirin	22.6	50	なし	—	錠剤	少量
1.00	Paracetamol	4.7	16	食物及び錠剤	中程度	食物及び錠剤	少量
1.25	Aspirin	40.3	50	食物	少量	食物	少量
1.30	Paracetamol/ Lorazepam	7.8	40 10	食物及び錠剤	中程度	食物及び錠剤	少量
1.30	Paracetamol	4.3	60	なし	—	液体	中程度
1.30	Gamanil/ Other	—	98	食物及び錠剤	中程度	食物及び錠剤	中程度
1.40	Paracet/Tem	2.3	20	食物	中程度	食物	中程度
2.00	Aminoph/ Nifed	—	10 10	錠剤	中程度	錠剤	中程度
2.45	Septrin	—	30	錠剤	多量	錠剤	中程度
3.00	Cocod/ Erythrom	4.2	40 30	錠剤	少量	錠剤	少量
3.00	Paracetamol	11.4	30	食物及び錠剤	少量	錠剤	少量
3.30	Gamanil	—	40	食物及び錠剤	中程度	食物及び錠剤	中程度
3.45	Naprosyn	—	30	食物及び錠剤	多量	食物及び錠剤	少量
4.00	Aspirin	37.7	30	なし	—	空	—
4.00	Paracetamol	2.3	20	食物及び錠剤	中程度	錠剤	中程度

2例は薬物摂取時間の調査ができなかった。その他4例は胃洗浄を施行することができなかった(胃噴門部損傷)。

3) USP トコンシロップと APF トコンシロップの二重盲検比較試験

(実施医療機関：Royal Perth Hospital, オーストラリア)

誤飲患者を対象に USP トコンシロップ 15 mL、APF トコンシロップ 15 mL または 30 mL 投与を行った。1 群 40 例計 120 例の被験者に投与した。そのうち 15 例はプロトコール違反などを理由に集計から除外された。薬毒物誤飲から最初の嘔吐までの時間は平均 112 分±8 分であり、3 群間で有意差がなかった。被験者が摂取していた薬毒物はベンゾジアゼピン系を主とする向精神薬および鎮痛剤などであった。表ト-33、34 に嘔吐発現率および発現時間を示す。

表ト-33 嘔吐発現率の比較

製剤	投与量 (mL)	症例数			
		総数	嘔吐症例数		無嘔吐症例数
			1 回投与 (%)	2 回投与 (%)	
USP	15	38	21 (55)	13 (34)	4
APF	15	34	23 (68)	7 (20)	4
APF	30	33	25 (76)	7 (20)	1

表ト-34 嘔吐発現状況の比較

	嘔吐発現までの時間 (分) *	嘔吐発現回数	吐物量 (mL)
1 回投与			
USP 15 mL (n=21)	19.2±2.0	2.7±0.5	267±29
APF 15 mL (n=23)	17.4±1.9	2.6±0.4	292±36
APF 30 mL (n=25)	17.4±1.9	3.6±0.4	288±18
2 回投与			
USP 5 mL (n=13)	49.9±7.2	1.8±0.3	543±97
APF 15 mL (n=7)	44.6±5.0	2.3±0.5	324±74
APF 30 mL (n=7)	35.7±2.2	2.6±0.6	424±69

\*：トコンシロップ投与から嘔吐発現までの時間



(3) 海外における市販後の使用経験

トコンシロップは欧米諸国（米国、英国、豪州等）で市販されており、中毒センターからの電話による調査報告や有害事象報告などが見受けられる。146 例の報告における有害事象の主なものは、下痢（13.0 %）と傾眠（11.6 %）であり、その他の症状は本剤投与を行わなかった患者群に現れた症状と有意差がなかったと報告されている。

しかし、アマリスの葉を食べた小児や重度の循環器系疾患を合併する患者に投与して重篤な有害事象（死亡）を引き起こしたとする報告、胃潰瘍の治療を受けていた患者に本剤を使用し、Mallory-Weiss 症候群を引き起こした症例が報告されている。筋疾患、重度の循環器系疾患を合併している患者や出血性素因を有する患者に投与することも不相当であると考えられる。また、不安神経症の患者が連用することにより死亡したとの報告があり、頻回の使用は禁忌であると考えられる。以下に使用経験に基づく症例報告及び有害事象報告を示す。

表 トー35 海外での使用経験に基づく症例報告及び有害事象報告一覧

対象	試験デザイン	嘔吐させる目的物質	報告施設	成績	引用文献
患者 (小児) 146 例	電話調査	薬毒物	The Southern Poison Center and University of Tennessee Center for Health Sciences College of Pharmacy 米国	中毒センターからの電話調査により、本剤を使用した患者 146 例（投与量は 15～30mL/回）と使用しなかった患者 99 例の誤飲後の状態について比較した。年齢は 0.9 歳から 47 歳であり、96.6% が 6 歳以下であった。本剤を使用しなかった患者に現れた症状より有意に多く現れた症状は下痢（13%、 $p<0.025$ ）と傾眠（11.6%、 $p<0.05$ ）であった。	3
患者 (小児) 121 例	電話調査 (投与ボリュームと嘔吐開始時間との関係を調査)	薬毒物	Hennepin Regional Poison Center and Department of Emergency Medicine Hennepin County Medical Center 米国	1～5 歳の小児にテーブルスプーン 1 杯のトコンシロップを投与し、その後ジュース、水等を飲ませた。2 例の小児は 60 分以内に嘔吐しなかったため統計解析から除外した。嘔吐開始までの時間は平均 20.6 分であり、飲ませた水等の量は 0～792g（平均 190g）であった。飲ませた水等の量と嘔吐開始時間との間に相関は認められなかった。	4
患者 (小児) 1 例	症例報告	アマリスの葉	Children's Orthopedic hospital and Medical Center 米国	1 歳 2 ヶ月の女兒に本剤を投与したところ、2 日後まで嘔吐が発現し、胃ヘルニアから肺を圧迫し、呼吸困難に陥った後、心・呼吸停止に至り投与後 48 時間で死亡した。アマリスには催吐作用のある成分が含まれており、相加又は相乗作用によるものと推測された。本剤を投与してはいけない症例と思われた。	5

表 トー35 海外での使用経験に基づく症例報告及び有害事象報告一覧 (続き)

対象	試験デザイン	嘔吐させる目的物質	報告施設	成績	引用文献
患者 1例	症例報告	食物	Thomas Jefferson University Hospital 米国	26歳女性で体重を低下させることを目的に1日90~120mLを3ヶ月以上連用した。本剤の中毒症状を引き起こし、急性心室性頻脈及び呼吸困難の結果、死亡した。	6
患者 1例	症例報告	アスピリン	Naval Hospital 米国	24歳男性に15mL投与したところ、Mallory-Weiss症候群を発症した。適切な処置により治癒した。この患者は4日前まで胃潰瘍の治療を受けていた。同一報告が他に1例ある。	7
患者 1例	症例報告	ホウ酸	Maryland Poison Center 米国	84歳女性で狭心症、発作性心房性頻脈、大動脈弁狭窄症を合併する患者(それぞれの併用薬あり)に30mL投与したところ、一時的な脳内出血を引き起こし、入院後10日目に死亡した。	8
患者 2例	症例報告	食物	Division of Neuropathology, University of Mainz ドイツ	神経性食欲不振の患者2例は本剤を6ヶ月以上連用(12mL×3~4回/週又は12~30mL/日)し、運動機能障害を起こした(筋力の低下)。これらはミオパチーによるものであったが、可逆的な変化であった。	9
患者 2例	症例報告	食物	Divisions of Neurology and Cardiology, Department of Medicine, and the Department of Pathology, Duke University Medical Center 米国	摂食障害の患者2例(拒食症1例、過食と拒食が交互に出現する症例1例)は本剤を数ヶ月連用後ミオパチーを、うち1例は心機能障害を引き起こした。これらの症状は本剤中止後、軽快した。	10
1例	症例報告	-	Children's Medical Center and University of Texas Southwester Medical Center 米国	精神障害を有する母親が3歳11ヶ月の女兒にトコンシロップを大量に投与することにより死亡させた。女兒は、嘔吐と下痢を主訴に来院後、入院となったが、入院中に母親がトコンシロップを大量に与え、心停止に至った。	11

【引用文献】

1. 山下衛ら：救急医学 10(2), 219-224 (1986)
2. 鈴木良雄ら：病院薬学 15(1), 1-4 (1989)
3. Peter AC et al：Pediatrics 75(6), 1101-1104 (1985)
4. Gregory AG et al：Clinical Toxicology 25(6), 473-481 (1987)
5. William OR：Vet Hum Toxicol 21, 87-89 (1979)
6. Adler AG et al：J Amer Med Assoc 243, 1927-1928 (1980)
7. Balsam GJ：South Med J 77, 804-805 (1984)
8. Wendy Klein-Schwartz et al：Annals of Emergency Medicine 13(12), 1152-1154 (1984)
9. Halbig L et al：Acta Neuropathol (Berl) 75, 577-582 (1988)
10. Dresser LP et al：J Neurol Neurosurg Psychiatry 56(5), 560-562 (1993)
11. John MA et al：J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 24, 612-615 (1997)

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）  
及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠	199
2. 用法・用量及びその設定根拠	201
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	204

## ◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

各種臨床試験成績及び海外での使用経験の報告を参考に、下記の項目を設定した。

### 1. 効能・効果及びその設定根拠

#### (1) 効能・効果

タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は、薬毒物等誤飲時の初期治療における選択肢の 1 つであり、画一的に使用しないこと（本剤投与前には、誤飲薬毒物等の種類、誤飲量、誤飲からの経過時間、患者のバイタルサインの確認を行い、本剤使用が適当であると判断される場合にのみ使用すること）。
- 2) タバコ、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、精神神経用剤、総合感冒剤、鎮暈剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤、下剤、ビタミン剤、抗血小板剤、代謝拮抗剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、洗剤、絵の具、家庭用防虫剤及びホウ酸団子以外の誤飲物質に関しては、本剤の本邦における臨床成績は得られていない。
- 3) 海外での報告によれば、誤飲 90 分以降では薬毒物が腸に移行しており本剤の有効性が期待できないという報告がある。胃内容物の腸への移行については一般に 3～6 時間とされているが、食事の内容により 6～10 時間を要したとの報告もある。よって、誤飲前の食事の有無や誤飲物質の種類により、胃内容物の腸への移行速度は異なることから、本剤を使用する場合には、患者又は患者の保護者から誤飲の状況をよく調査の上、使用すること。

#### (2) 設定根拠

前臨床試験成績及び文献的考察により、トソソップ®には催吐剤としての薬効が十分期待され、安全性についても特に問題となる成績は認められなかったことから、臨床試験を行い下記の成績を得た。

##### ① 臨床試験成績

第Ⅰ相試験として、健常成人を対象に本剤 5～30 mL を単回投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理作用について検討した。その結果、嘔吐発現率は 5～20 mL の各投与群で 83.3 % (5/6 例)、25 及び 30 mL 投与群では 100 % (6/6 例) であった。

第Ⅱ相試験として、12 歳以上の薬毒物等誤飲患者 10 例を対象に有効性及び安全性を検討した。本剤 15 mL を 1 回ないし 2 回投与した結果、70.0 % (7/10 例) に嘔吐が認められた。嘔吐しなかった 3 例は制吐作用のある薬剤やセロトニン受容体拮抗作用又はセロトニン取り込み阻害作用のある薬剤のいずれかを誤飲しており、誤飲物質の薬理作用が本剤の作用を減弱させたためと推測された。安全性については、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）として、嘔吐の遷延（2 例）、嘔気の遷延（2 例）、下痢（1 例）、傾眠（1 例）、頭痛（1 例）及びクレアチンフォスフォキナーゼ上昇（1 例）が認められたが、いずれも軽度であり安全性上問題となるようなものではなかった。また、1 歳以上 12 歳未満の薬毒物等誤飲患者 36 例を対

象に本剤 12 mL を 1 回ないし 2 回投与した結果、97.2 % (35/36 例) に嘔吐が認められた。安全性については安全又はほぼ安全が 97.1 % (33/34 例) であり、本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) として、下痢 (6 例)、嘔吐の遷延 (1 例)、嘔気の遷延 (1 例) 及び傾眠 (1 例) が認められたが、いずれも軽度であり、安全性上問題となるようなものではなかった。

第Ⅲ相試験として、6 ヶ月齢以上 1 歳未満の薬毒物等誤飲患者 30 例を対象に有効性及び安全性を検討した。本剤 8 mL を単回投与した結果、96.6 % (28/29 例) に嘔吐が認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) として、下痢 (4 例)、嘔吐の遷延 (3 例)、傾眠 (1 例) 及び吐物中鮮血 (1 例) が認められたが、いずれも軽度であり、安全性上問題となるようなものではなかった。なお、誤飲物質としてはタバコが多かった (総投与症例数 30 例中 29 例)。

## ② 本邦における薬毒物等を誤飲したときの治療の現状

本邦における誤飲患者の年齢分布は、1 歳未満が 30.7%、1~5 歳が 53.1%と、5 歳以下で全体の 80%以上を占めている<sup>1)</sup>。

誤飲物質別では、小児の場合、タバコの誤飲が最も多く (46.2%)、次に多いのが医薬品・医薬部外品の誤飲であり (12.9%)、ついで玩具 (6.2%)、金属製品 (4.8%)、電池 (3.9%)、化粧品 (3.6%)、プラスチック製品 (3.0%) の順に多いという報告がある<sup>2)</sup>。しかしながら、重症度でみた場合、意識が混濁していたり、生命にかかわるような重度の症例は少ないと言われている。

一方、成人の場合には、家庭用品 (洗剤、乾燥剤、化粧品など) が 57.8%と最も多く、ついで医薬品が 15.4%、工業用品 (炭化水素類、化学薬品など) が 10.5%、自然毒 8.5%、農薬用品 6.6%であり<sup>3)</sup>、重症度は、意識が混濁した状態で搬送されてくるような重度の症例が小児より多いと言われている。

## ③ 本剤が有効であると言われているもの

意識清明で、薬毒物等の誤飲から 60~90 分を経過していない患者。ただし、誤飲患者の状態及び誤飲物質の種類により、本剤使用の可否を判断する必要があり、誤飲前の食事の有無や誤飲物質の種類により、胃内容物の腸への移行速度は異なるという報告<sup>4)、5)</sup>もあることから、患者又は患者の保護者から誤飲の状況をよく調査の上、本剤を使用すべきである。

以上の臨床試験結果より、本剤は薬毒物等誤飲時の初期治療として有効かつ安全に使用できること、本邦における薬毒物等を誤飲したときの治療の現状、本剤が有効であると言われているものを総合的に判断して、効能・効果を「タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐」と設定した。

なお、本剤の適応限界、適応範囲を明確にするために、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を設定して、「本剤は、薬毒物等誤飲時の初期治療における選択肢の 1 つであり、画一的に使用しないこと」を明記するとともに、国内の臨床試験成績に基づいた誤飲物質の使用経験、胃内容物と食事の影響についても記載して注意喚起した。

## 2. 用法・用量及びその設定根拠

### (1) 用法・用量

年齢区分	用法・用量
12歳以上	1回 15 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。
1歳以上 12歳未満	1回 12 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。また、体重が 20kg を超える小児においては、成人用量である 15 mL まで増量することができる。
6ヵ月齢以上 1歳未満	1回 8 mL を投与する。投与後 45 分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は規定用量以上を投与すると心毒性を発現する可能性があることから規定以上の用量を投与しないこと。
- 2) 本剤を再投与する場合には、患者の状態を十分考慮の上、行うこと。他の処置が必要と判断される場合には、再投与を中止して、他の処置を開始することも考慮すること。
- 3) 6ヵ月齢以上 1歳未満の患者に本剤を投与した場合、45分を次の治療方法への切り替え時期に設定しているが、服用後 30分 で効果判定をして、嘔吐がなければ再投与しないで他の手段をとるか、誤飲物質の性質や患者の状態を勘案の上さらに 15分経過を見て、他の処置を開始することも考慮すること。
- 4) 外国で小児の場合は本剤を飲ませやすくするため投与前に飲水させてもよいことや、飲水により嘔吐が促進されることがあるとの報告がある。  
したがって、本剤投与時には飲水させてもよいが、飲水方法に注意すること[「適用上の注意」の項参照]。

### (2) 設定根拠

海外での使用状況及び自家製剤を用いた国内報告をもとに治験を実施し、治験成績及び毒性学的側面からみた追加投与とその妥当性を考慮して用法・用量を設定した。

#### ① 海外での使用状況

海外（米国）での使用状況に基づくトコンシロップの投与量は以下の通りである。

##### 【海外（米国）でのトコンシロップの投与量】

年齢区分	初回投与	再投与	引用文献
6ヶ月齢以上 1歳未満	5~10 mL	嘔吐が生じない場合、20~30分後に再投与を行う	6)
1歳以上 12歳未満	15 mL	同上	
12歳以上	15~30 mL	同上	
6ヶ月齢以上 1歳未満	5 mL	嘔吐が生じない場合、30分後に再投与を行う	7)
1歳以上 12歳未満	15 mL	同上	
12歳以上	30 mL	同上	
9ヶ月齢以上 1歳未満	10 mL	再投与を行うべきではない	8)
1歳以上 12歳未満	15 mL	嘔吐が生じない場合、30分後に再投与を行う	
12歳以上	30 mL	同上	

② 国内での使用状況

国内の自家製剤等を用いた使用経験に基づくトコンシロップの投与量は以下の通りである。

【国内での自家製剤等の使用経験に基づくトコンシロップの投与量】

年齢区分	初回投与	再投与	引用文献
6ヶ月齢以上1歳未満	8 mL	嘔吐が生じない場合、30分後に再投与を行う	9)
1歳以上12歳未満	12 mL	同上	
12歳以上	15 mL	同上	
—	1 mL/kg	—	10)

—：記載なし

以上の国内外での報告を参考に、年齢区分毎に投与量を設定し治験を実施した。

③ 治験成績

第Ⅱ相試験では、12歳以上の薬毒物等誤飲患者に対し、本剤15 mLを単回投与した結果、投与後30分までに嘔吐が発現したのは40.0% (4/10例)であった。嘔吐の無かった6例に再投与することにより、70.0% (7/10例)に嘔吐が発現した。誤飲物質が制吐作用のある薬剤や、5-HT受容体拮抗作用又は5-HTの取り込み阻害作用のある薬剤のいずれかであった症例の嘔吐発現率は25.0% (1/4例)であり、これらを除いた症例では100% (6/6例)であった。1歳以上12歳未満の薬毒物等誤飲患者に対し、本剤12 mLを単回投与した結果、投与後30分までに嘔吐が発現したのは91.6% (33/36例)であった。嘔吐の無かった3例に再投与することにより、97.2% (35/36例)に嘔吐が発現した。

第Ⅲ相試験では、6ヶ月齢以上1歳未満の薬毒物等誤飲患者を対象に実施したが、用法・用量については、国内外でのトコンシロップの使用報告を参考に設定した。すなわち、山下ら<sup>9)</sup>の報告、United States Pharmacopoeia Dispensing Information<sup>6)</sup> (以下、USP DIとする)及びAmerican Hospital Formulary Service Drug Information<sup>7)</sup> (以下、AHFS DIとする)では、6ヶ月齢以上1歳未満の患者に対しては、トコンシロップ投与後30分以内に嘔吐が無い場合再投与を行うこととしている。一方、Boehnert M. T. らは9ヶ月齢以上1歳未満の患者に対しては、再投与を行うべきではないと報告<sup>8)</sup>している。これらの報告を参考に第Ⅲ相試験は、被験者の安全性を考慮し再投与を行わないこととした。更に、6ヶ月齢の小児の平均体重は約8 kgであることから8 mLという投与量の妥当性についても評価した。その結果、本剤の投与後45分までに96.6% (28/29例)に嘔吐が発現した。なお、副作用は31.0%に認められたが、いずれも軽度であり安全性上問題になるようなものはなかった。

④ 毒性学的側面からみた追加投与とその妥当性について

原薬のトコン流エキスは毒性学的に毒性が高いこと ( p. 67)、第Ⅰ相試験において嘔吐がなかった場合、血中への本剤の吸収が高くなること ( p. 148) から、本剤は確実に嘔吐できる用量を使用すべきである。すなわち、患者の状態を勘案した上で、再投与を実施し、確実な嘔吐を促すことが重要と考える (当然のことながら、投与前には、誤飲物質の性質や患者の状態をよく吟味した上で、本剤を使用する必要がある)。

以上のことから、本剤の用法・用量については、

- ・ 12歳以上の患者には、「1回 15 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。」とした。
- ・ 1歳以上 12歳未満の患者には、「1回 12 mL を投与し、投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後 1 時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。」とする。しかし、体重あたり投与量については、治験で集中した 1 歳児の平均体重の 10kg に対して、エントリーされた 7 歳以上の患者の体重は 20kg を超えることから、1 歳児と比較し、体重あたり投与量が 1/2 となる。従って、嘔吐させるためには、成人用量を目安として用量の調整が必要であると考え「体重が 20kg を超える小児においては、成人用量である 15 mL まで増量することができる。」を追加した。
- ・ 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の患者には、「1回 8 mL を投与する。投与後 45 分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。」とした。

なお、用法・用量については「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を設定して、以下の点に関して注意喚起した。

- ① 本剤の臨床用量は単回投与毒性試験における致死量と近似していること及び本剤の原料であるトコンには心毒性があること等から、本剤を過量投与した場合に心毒性が発現する可能性があること。
- ② 本剤は、嘔吐がなかった場合、血中濃度が高くなること（第 I 相試験成績）から投与前には、患者の状態を勘案した上で再投与を実施し、嘔吐を促すことが重要と考える。なお、中毒では処置の遅れが重要な問題となることから、再投与の際には必要に応じて胃洗浄など他の処置を開始することも考慮する必要があること。
- ③ 試験成績等に基づき、6 ヶ月齢以上 1 歳未満の患者に本剤を投与した場合、45 分を次の治療方法への切り替え時期に設定している。しかし、誤飲物質の種類によっては、吸収の早いものもあり、そのような場合に 45 分まで嘔吐がなかった場合には、処置の遅れにつながることもあることから、他の処置を開始することも考慮する必要があること。
- ④ 国内の治験では、飲水と嘔吐率との間に明確な因果関係を見出すことはできなかったが、海外では、小児の場合に本剤を飲ませやすくするために、投与前に飲水させてもよいことや、飲水により嘔吐が促進されることがあるとの報告がある。従って、本剤の投与時には飲水させても良いが、飲水量の目安や注意事項があること。

#### 【引用文献】

- 1) 平成 6～8 年度厚生科学研究班報告書（山下班）
- 2) 家庭用品に係る健康被害病院モニター報告（平成 9 年度）：厚生省
- 3) 1997 年受信報告：中毒研究 11, 159-178 (1998)
- 4) Bond GR : Ann Emerg Med 22(9), 1403-7 (1993)
- 5) 前川英幸ら：薬剤学 30 (2), 102 (1970)
- 6) USP DI (United States Pharmacopoeia Dispensing Information) I, 1759-1761 (1999)
- 7) AHFS (American Hospital Formulary Service) Drug Information 2404-2406 (1998)
- 8) Boehnert MT et al : Pediatr Clinic North Am 32(1), 193 (1985)
- 9) 山下 衛ら：救急医学 10(2), 219 (1986)
- 10) 鈴木良雄ら：病院薬学 15(1) 1 (1989)



### 3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績に基づき、平成9年4月25日 薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、自家製剤の国内報告<sup>1)</sup>、海外における報告として USP DI、AHFS DI 等を参考にして下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告 次の患者には使用しないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 意識障害（無覚醒）又は嚥下障害のある患者 [誤嚥のおそれがある。]</li> <li>2) ショックを起こしている患者 [誤嚥のおそれある。]</li> <li>3) 激しく嘔吐している患者 [症状の悪化及び嘔吐による消化管出血のおそれがある。]</li> <li>4) 誤飲以外の救急処置を必要とする疾患又は病態（てんかん、喘息、胃潰瘍等）を合併している患者 [けいれんの誘発、誤嚥及び消化管出血のおそれがある。]</li> <li>5) 重度の心疾患、出血性素因を有する患者 [症状悪化及び嘔吐による消化管出血のおそれがある。]</li> <li>6) 6 ヶ月齢未満の乳児 [嘔吐反射が十分に発達していない。]</li> </ol>	<p>第1項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)、2) については、USP DI<sup>2)</sup> 記載の Medical considerations /Contraindications（禁忌事項/医学的問題）の項、AHFS DI<sup>3)</sup> の記載の Acute Poisoning（急性中毒）の項を参考に設定した。</li> <li>3) については、海外の報告<sup>4)</sup> を参考に設定した。</li> <li>4) については、自家製剤の国内報告<sup>1)</sup> を参考に設定した。</li> <li>5) については、海外でトコンシロップの誤った使用法による有害事象の報告<sup>5)</sup> に基づいて設定した。</li> <li>6) USP DI では6ヶ月齢未満の小児への投与は、医師の指示又は監督下で投与すべきとされているが、本治験では実施していないこと及び嘔吐反射が充分でないことから、安全性を考慮し設定した。</li> </ol>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 制吐剤を服用している患者 [嘔吐が発現しないことがある。]</li> <li>2) 強酸、強アルカリ、農薬類若しくは腐食性及び刺激性のある物質を誤飲している可能性のある患者 [誤嚥及び消化管が腐食、穿孔、損傷することがある。]</li> <li>3) 灯油、ガソリン、石油、重油、塗料シンナー若しくは洗浄液等の石油留出物を誤飲している可能性のある患者 [吸引性肺炎が発症することがある。]</li> <li>4) 突起のある異物を飲んでいる患者 [誤嚥及び消化管が損傷することがある。]</li> <li>5) 2 種以上の向精神薬を一度に誤飲している患者 [嘔吐が発現しないことがある。]</li> <li>6) ストリキニーネ中毒の患者 [けいれん発作が発症することがある。]</li> <li>7) カルシウム拮抗剤若しくはβ遮断剤を誤飲している患者 [急速に心血管系の虚脱を起こすおそれがある。]</li> </ol>	<p>第2項</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) については、自家製剤の国内報告<sup>1)</sup> を参考に設定した。</li> <li>2)、3)、6) については、USP DI 記載の Medical considerations /Contraindications（禁忌事項/医学的問題）の項、AHFS DI の記載の Acute Poisoning（急性中毒）の項、Precautions and Contraindications（注意事項及び禁忌事項）の項を参考に設定した。</li> <li>4) については、小児救急医療マニュアル<sup>6)</sup> 記載の催吐の項の記載を参考に設定した。</li> <li>5) については、臨床試験の成績に基づいて設定した。</li> <li>7) ~10) については、本剤使用が禁忌であるとされている資料<sup>7) ~10)</sup> を参考に検討した結果、禁忌の項に設定した。</li> </ol>

- 8) ジギタリス若しくはクロニジンを誤飲している患者 [吸収が早く、徐脈等を誘発するおそれがある。]
- 9) 乾燥剤 (シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰) 若しくは酸素系漂白剤 (過炭酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム) を誤飲している患者 [消化管粘膜の刺激性が強く、消化管が損傷することがある。]
- 10) コカイン、アンフェタミン若しくは麻薬を誤飲している患者 [中枢神経症状を起こすおそれがある。]
- 11) アマリリス等のヒガンバナ科の植物を誤飲した患者 [アマリリス成分の lyophyllin に催吐作用があるため、嘔吐発現が増強されることがある。]

3. 原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

4. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心疾患の患者 [本剤が吐出されない場合、頻脈、低血圧、前胸部痛、呼吸困難及び心電図異常 (QT 間隔の延長等) が発症するおそれがある。]
- 2) 強心配糖体を服用している患者 [房室ブロックや、迷走神経活動が増強するおそれがある。]
- 3) 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の乳児 [「小児等への投与」の項参照]
- 4) 血管に硬化性病変若しくはその他の病変がある患者 [血圧の上昇により出血及び血管破裂等の偶発症状が誘発するおそれがある。]
- 5) 制吐作用のある薬剤、セロトニン受容体拮抗作用のある薬剤又はセロトニン取り込み阻害作用のある薬剤を誤飲している患者 [「相互作用」の項参照]

5. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を使用する場合は、患者の臨床症状に応じて、気道確保、徐脈及び嘔吐の持続等に対する処置を考慮すること。
- 2) タバコの浸出液を誤飲した場合は、原則として胃洗浄を行うこと。
- 3) 本剤を使用する場合は、他の治療法 (活性炭、解毒剤等) の使用を遅らせるか、その効果を減弱させる可能性があることを考慮すること。
- 4) 本剤投与後は、患者のバイタルサイン等の臨床症状に十分注意すること。特に嘔吐が長時間遷延する場合には、入院させるなどして慎重に観察・処置を行うこと。

11) については、アマリリスの葉を食べた小児にトコンシロップを投与した結果、死亡した例が報告されている<sup>4)</sup>ことから設定した。

第3項

試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例並びに USP DI 及び AHFS DI に記載はなかったので設定しなかった。

第4項

- 1) については、USP DI 記載の Medical considerations/ Contraindications (禁忌事項 / 医学的問題) 及び AHFS DI 記載の Precautions and Considerations (注意事項及び禁忌事項) の項を参考に設定した。
- 2) については、AHFS DI 記載の Uses Acute Poisoning (使用法; 急性中毒) の項の記載を参考に設定した。
- 3) については、「小児等への投与」の項参照
- 4) については、AHFS DI 記載の Precautions and Considerations (注意事項及び禁忌事項) の項及び試験成績を参考に設定した。
- 5) については、「相互作用」の項参照

第5項

- 1) については、誤飲物質の種類や量により誤飲後の症状が急変することも考えられ、本剤を使用する場合には、その対処についても配慮しておく必要があると考え、注意喚起するため設定した。
- 2) については、日本小児科学会こどもの生活環境改善委員会報告<sup>1)</sup>を参考に設定した。
- 3) については、本剤を使用する場合には、他の治療法 (活性炭、解毒剤等) の適用時期、効果への影響を考慮した上で使用する必要があると考え設定した。

6. 相互作用

(1) 併用禁忌 (使用しないこと)

(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
向精神薬	本剤の作用が减弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の作用に影響を及ぼすと考えられる。また、覚醒した状態でなければ、誤嚥を起こすおそれがある。
制吐作用のある薬剤 (制吐作用、セロトニン受容体拮抗作用あるいはセロトニン取り込み阻害作用を有する薬剤)	本剤の作用が减弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の作用機序は、消化管からの経路以外に中枢へ作用する経路も推測されていることから、これらの薬剤を併用すると本剤の作用が减弱すると考えられる。
活性炭	本剤の作用が减弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。活性炭を投与する場合には、本剤により誘発された嘔吐が完了した後にを行うこと。	本剤の有効成分を吸着する。また、活性炭を誤嚥するおそれがある。
炭酸飲料	本剤の作用が减弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	炭酸に局所麻酔作用がある。また、炭酸ガスにより、胃が膨張する。
ミルクあるいは乳製品	本剤の作用が减弱し、嘔吐までの時間が延長したり、嘔吐が発現しないことがある。	本剤の有効成分を吸着する。

4) については、本剤により嘔吐が発現したとしても誤飲物質の種類によっては、その症状が遅れて発現する可能性もあること、また、本剤投与後の嘔吐が持続したとの海外報告<sup>5)</sup>もあることから、注意喚起するため設定した。

第6項

(1) については、試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例並びに USP DI 及び AHFS DI に記載はなかったので設定しなかった。

(2) については、

- ・向精神薬を大量誤飲した患者では、急速に意識レベルが低下するおそれがあり、このような患者に本剤を投与した場合、嘔吐が発現しにくくなるとともに、嘔吐物の誤嚥を起こす危険性もあるため設定した。
- ・制吐作用のある薬剤を誤飲した患者では、嘔吐が発現しにくくなることもあるため (臨床試験成績)、設定した。
- ・「活性炭」、「炭酸飲料」及び「ミルクあるいは乳製品」については、USP DI 記載の Drug interactions and/or related problems (相互作用及び/もしくは関連問題) の項を参考に設定した。

### 7. 副作用\*

安全性評価対象例数 75 例中 22 例 (29.3%) に副作用が報告された (承認時)。

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。

	副作用発生頻度	
	10%以上	1~10%
消化器	下痢	嘔吐の遷延*、嘔気の遷延*、消化管出血 (吐物中鮮血)
その他		傾眠、頭痛、CK (CPK) 上昇

\* : 投与後 2 時間以上経過して発現した症状

#### (1) 重大な副作用

#### (2) その他の副作用

### 8. 高齢者への投与

高齢者への投与に関する安全性は確立していないので、高齢者に使用する場合には患者の状態を十分観察した上で慎重に使用すること。

### 9. 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、投与しないことが望ましい。

### 10. 小児等への投与

- 1) 6 ヶ月齢以上 1 歳未満の乳児に関しては、吐物による誤嚥性肺炎の危険性が増大するので、誤嚥を回避するための適切な体位取りを行うなど注意すること。
- 2) 投与後、小児の場合には、適度に体をゆり動かすことにより、早期に嘔吐を誘発することができる。

### 11. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 第 7 項

臨床試験の成績より設定した。

(1) については、試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例並びに USP DI 及び AHFS DI に記載はなかったので設定しなかった。

(2) については、試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例並びに USP DI 及び AHFS DI に記載はなかったので設定しなかった。

### 第 8 項

高齢者については、試験成績がなく、安全性が確立していないことより本項を設定した。

### 第 9 項

USP DI 記載の Pregnancy/ reproduction, Breast-feeding 及び AHFS DI 記載の Pregnancy, Fertility, and Lactation (妊娠、生殖及び授乳) の項を参考に設定した。

### 第 10 項

- 1) については USP DI 記載の Pediatrics (小児における使用) の項を参考に設定した。
- 2) については、AHFS DI 記載の用法・用量・投与方法の項を参考に設定した。

### 第 11 項

試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例並びに USP DI 及び AHFS DI に記載はなかったので設定しなかった。

## 12. 過量投与

## 13. 適用上の注意

投与時： 飲水させる場合には、以下を参考とすること。なお、大量の飲水は誤飲物質を腸に押しやるおそれがあるので注意すること。

年齢区分	飲水方法
12歳以上	本剤を投与した直後に、水を服用させる。 水の量は、240 mL 程度を目安とする。
1歳以上 12歳未満	本剤を投与する前若しくはその後に水を服用させる。 水の量は、120～240 mL 程度を目安とする。
6ヵ月齢以上 1歳未満	本剤を投与する前若しくはその後に水を服用させる。 水の量は、120～240 mL 程度を目安とする。

## 14. その他の注意

- 1) 海外で神経性の食欲不振、過食症及び関連摂食障害を有する女性が本剤を慢性的に使用した際、中毒性ミオパシー、心毒性の発現及び死亡例の報告があることから、本剤を連用してはならない。この心毒性症状には、エメチンの毒性が関連している。
- 2) 脳血管障害合併症患者に使用し、脳内出血を起こし死亡した例が1例報告されている。
- 3) 海外で、嘔吐に伴うマロリーワイス症候群(2例)、胃破裂(1例)及び消化管刺激に伴う合併症(出血、下痢等)が報告されている。
- 4) ラット及びイヌの幼若動物での毒性試験成績から推測される概略の致死量は、ヒト投与量と近似している(単回投与時の概略の致死量(トコンシロップ換算量): 成熟ラット 7.29mL/kg、幼若ラット 1.43mL/kg、成熟イヌ 4.29mL/kg、幼若イヌ 4.29mL/kg)。
- 5) 本剤は、5 vol % 以下のアルコールを含む。

## 第12項

試験成績にあれば記載すべきであるが、本事例及び USP DI、AHFS DI の記載並びに過量投与に関する報告はなかったため設定しなかった。

## 第13項

飲水させる場合の目安と、注意事項について設定した。

## 第14項

- 1) については、USP DI 記載の副作用/有害事象の項を参考に設定した。
- 2) については、AHFS 記載の副作用の項及び文献報告<sup>12)</sup>を参考に設定した。
- 3) については、AHFS 記載の副作用の項及び文献報告<sup>5), 13)</sup>を参考に設定設定した。
- 4) については、本剤のラット及びイヌの幼弱動物における概略の致死量は、ヒト投与量と近似していることから、安全性試験の情報を提供する必要がありと考え試験の成績より設定した。
- 5) については、本剤はアルコールを含むため設定した。

## 【文献】

- 1) 山下衛ら：救急医学 10(2), 219-224 (1986)
- 2) USP DI (United States Pharmacopeia-Dispensing Information) I, 1759-1761 (1999)
- 3) AHFS (American Hospital Formulary Service) Drug Information 2404-2406 (1998)

- 4) William OR : Vet Hum Toxicol 21, 87-89 (1979)
- 5) Knight et al: South Med J 80(6), 786-7 (1987)
- 6) 西田昂三 : 小児救急マニュアル 38-39 (1995)
- 7) メルクマニュアル第17版日本語版: 日経BP社 (1999)
- 8) ワシントン・マニュアル第7版: メディカル・サイエンス・インターナショナル社, (1998)
- 9) 急性中毒情報ファイル第3版: 広川書店 (1996)
- 10) Clinical Management of POISONING AND DRUG OVERDOSE 3<sup>rd</sup> edition: W. B. SUNDERS COMPA (1998)
- 11) 日本小児科学会雑誌 102 (5) , 613 (1998)
- 12) Wendy Klein-Schwartz et al: Annals of Emergency Medicine, 13(12), 1152 (1984)
- 13) Andersen JM et al: J Pediatr Gastroenterol Nutr 24(5), 612 (1997)

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	211
-------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	トコン流エキス及びその製剤である日局トコンシロップ																																																															
構造式																																																																
効能・効果	タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐																																																															
用法・用量	<p>成人（12歳以上）：1回15 mLを投与し、投与後30分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後1時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。</p> <p>小児（1歳以上12歳未満）：1回12 mLを投与し、投与後30分以内に嘔吐がない場合には、同量を再投与できる。初回投与後1時間以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。</p> <p>小児（6ヶ月齢以上1歳未満）：1回8 mLを投与する。投与後45分以内に嘔吐がない場合には、胃洗浄等の適切な処置を行う。</p>																																																															
劇薬等の指定	劇薬	原体、製剤	指定医薬品	原体、製剤																																																												
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：トコン流エキス「廣貫堂」</p> <p>製剤：トコンシロップ「ツムラ」（30 mL中トコン流エキス2.1 mL含有）</p>																																																															
毒性	<p>急性 概略の致死量 (mL/kg) ※1 経口</p> <table border="1"> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>0.51</td> <td>(0.34)</td> </tr> <tr> <td>幼若ラット</td> <td>♂♀</td> <td>0.10</td> <td>(0.07)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(7日齢)</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂</td> <td>0.3</td> <td>(0.2)</td> </tr> <tr> <td>幼若イヌ</td> <td>♂</td> <td>0.3</td> <td>(0.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">(3週齢)</td> </tr> </table> <p>(※1：トコン流エキス投与、( )内の値は生薬換算値 g/kg)</p> <p>亜急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量※2 (mL/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mL/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0.00625 (0.00419)、 0.0125 (0.00838)、 0.025 (0.01676)、 0.05 (0.03352)、 0.1 (0.06704)</td> <td>0.0125 (0.00838)</td> <td>紅涙、流涎、血小板及び白血球数の増加 (0.05 mL/kg/日)、全身状態の悪化(消瘦、下痢等)、体重の減少、消化管障害 (小腸及び大腸粘膜の出血、粘膜上皮の変性、壊死等) (0.1mL/kg/日)</td> </tr> <tr> <td>幼若ラット</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0.0003 (0.00020)、 0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)</td> <td>&gt;0.003 (0.0020)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)</td> <td>&gt;0.01 (0.0067)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>幼若イヌ</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)</td> <td>&gt;0.01 (0.0067)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> <td colspan="2">(※2：トコン流エキス投与、( )内の値は生薬換算値 g/kg/日)</td> </tr> </tbody> </table>				ラット	♂♀	0.51	(0.34)	幼若ラット	♂♀	0.10	(0.07)	(7日齢)				イヌ	♂	0.3	(0.2)	幼若イヌ	♂	0.3	(0.2)	(3週齢)				動物種	投与期間	投与経路	投与量※2 (mL/kg/日)	無毒性量 (mL/kg/日)	主な所見	ラット	4週間	経口	0.00625 (0.00419)、 0.0125 (0.00838)、 0.025 (0.01676)、 0.05 (0.03352)、 0.1 (0.06704)	0.0125 (0.00838)	紅涙、流涎、血小板及び白血球数の増加 (0.05 mL/kg/日)、全身状態の悪化(消瘦、下痢等)、体重の減少、消化管障害 (小腸及び大腸粘膜の出血、粘膜上皮の変性、壊死等) (0.1mL/kg/日)	幼若ラット	4週間	経口	0.0003 (0.00020)、 0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)	>0.003 (0.0020)	なし	イヌ	4週間	経口	0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)	>0.01 (0.0067)	なし	幼若イヌ	4週間	経口	0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)	>0.01 (0.0067)	なし					(※2：トコン流エキス投与、( )内の値は生薬換算値 g/kg/日)	
ラット	♂♀	0.51	(0.34)																																																													
幼若ラット	♂♀	0.10	(0.07)																																																													
(7日齢)																																																																
イヌ	♂	0.3	(0.2)																																																													
幼若イヌ	♂	0.3	(0.2)																																																													
(3週齢)																																																																
動物種	投与期間	投与経路	投与量※2 (mL/kg/日)	無毒性量 (mL/kg/日)	主な所見																																																											
ラット	4週間	経口	0.00625 (0.00419)、 0.0125 (0.00838)、 0.025 (0.01676)、 0.05 (0.03352)、 0.1 (0.06704)	0.0125 (0.00838)	紅涙、流涎、血小板及び白血球数の増加 (0.05 mL/kg/日)、全身状態の悪化(消瘦、下痢等)、体重の減少、消化管障害 (小腸及び大腸粘膜の出血、粘膜上皮の変性、壊死等) (0.1mL/kg/日)																																																											
幼若ラット	4週間	経口	0.0003 (0.00020)、 0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)	>0.003 (0.0020)	なし																																																											
イヌ	4週間	経口	0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)	>0.01 (0.0067)	なし																																																											
幼若イヌ	4週間	経口	0.001 (0.00067)、 0.003 (0.0020)、 0.01 (0.0067)	>0.01 (0.0067)	なし																																																											
				(※2：トコン流エキス投与、( )内の値は生薬換算値 g/kg/日)																																																												



副作用	副作用発現率 22例/75例 = 29.3% 副作用の種類            件数 下痢                        11 嘔吐の遷延 <sup>※1</sup> 6 嘔気の遷延 <sup>※2</sup> 3 傾眠                        3 頭痛                        1 ※1：投与後2時間を超えて発現した嘔吐 ※2：投与後2時間を超えて発現した嘔気	臨床検査値異常変動率 1例/75例 = 1.3% 臨床検査値異常の種類            件数 CPK上昇                        1
	会社	株式会社 廣貫堂    原体：製造 株式会社 ツムラ    製剤：製造