

衛研発第 2965 号  
平成 12 年 10 月 6 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] 原体：トコン流エキス「廣貫堂」  
製剤：トコンシロップ「ツムラ」

[一般名] 原体：トコン流エキス  
製剤：トコンシロップ

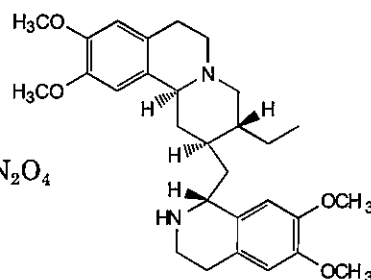
[申請者] 原体：株式会社廣貫堂  
製剤：株式会社ツムラ

[申請年月日] 平成11年7月26日

[申請区分] 原体：1-(8) その他の医薬品  
製剤：1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式] (本剤は、総アルカロイド(エメチン及びセファエリン)を含む。)

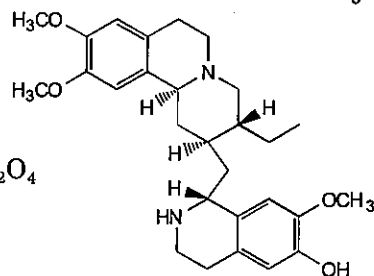
エメチン：



分子式： $C_{29}H_{40}N_2O_4$

分子量：480.65

セファエリン：



分子式： $C_{28}H_{38}N_2O_4$

分子量：466.62

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 12 年 9 月 7 日作成

- [販 売 名] 原体：トコン流エキス「廣貫堂」  
製剤：トコンシロップ「ツムラ」
- [一 般 名] 原体：トコン流エキス  
製剤：トコンシロップ
- [申 請 者] 原体：株式会社廣貫堂  
製剤：株式会社ツムラ
- [申請年月日] 平成 11 年 7 月 26 日
- [審 査 結 果] (1) 有効性について、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験において、投与後 30 分までに約 80% (59 例/75 例) の症例で嘔吐がみられた。  
(2) 安全性について、用法・用量を的確に遵守して、中毒治療の経験と知識の十分な医療機関で投与される場合においては、特に安全性上大きな問題となる事象は認められず、安全に使用できるものと考えられる。  
(3) 本剤の使用によりプライマリーケアの選択肢が広がることから、本剤の有用性が認められる。  
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [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] 12 歳以上  
1 回 15mL 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 12mL 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 15mL まで増量することができる。  
6 ヶ月以上 1 歳未満  
1 回 8mL 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。

## 審査報告 (1)

平成 12 年 5 月 22 日

### 1. 申請品目

- [販売名] トコンシロップ「ツムラ」  
[一般名] トコン  
[申請者] 株式会社ツムラ  
[申請年月日] 平成 11 年 7 月 26 日  
[剤型・含量] シロップ剤：1 本 (30mL) 中総アルカロイド (エメチン及びセファエリン) 0.036～0.045g を含む。  
[申請時効能・効果] 薬毒物等誤飲時の初期治療 (催吐)  
[申請時用法・用量] 12 歳以上は 15mL、1 歳以上 12 歳未満は 12mL を経口投与する。初回投与後 30 分以内に嘔吐がない場合には、初回投与と同用法・用量にて再投与する。6 ヶ月齢以上 1 歳未満は 8mL を経口投与する。ただし、再投与は行わない。

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、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。本剤は、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。また、米国では一般用医薬品として購入可能である。

本剤の薬効主成分はセファエリン及びエメチンであり、両成分とも催吐作用や去痰作用等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との報告がある。

我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 歳以下で全体の 80% 以上を占め、小児の誤飲物質としては「タバコ」が最も多く、次いで「医薬品」と報告されている。一方、成人の場合には「家庭用品 (洗剤、乾燥剤等)」が最も多く、次いで「医薬品」、「工業用品」であると報告されている。

このような患者に対する治療としては、胃洗浄、催吐、活性炭、下剤、輸液、解毒薬投与等が考えられるが、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。海外においては活性炭が第一選択との報告も見受けられるが、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等から、本剤は小児の薬・毒物誤飲の治療に使用できると考えられる。

我が国においては、本剤は平成 8 年第 13 改正日本薬局方に収載されたが、製剤は市場に存在しないため、医療機関では日局トコン末を用いて、本剤を調製してきたが、その調製には手間、

時間及び設備を要し、安定した品質を製造することは容易ではないため、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、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亡に至るため、事故発生時に対処できるように催吐剤の製品化が小児科、救急部門の医師から望まれていた。この要望を受けて「毒物等誤嚥時の初期治療薬の開発研究班」（平成 6 年から 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、本剤の有効性、安全性及び品質に関する研究が行われ、申請者はこの研究班に参加し、本剤の研究開発を行ったものである。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法は、日局トコンシロップの規格及び試験方法に基づいて設定されており、規格試験項目として、性状、確認試験、純度試験、微生物限度及び含量（液体クロマトグラフ法による定量）が設定されている。また、セファエリン/エメチン比が自主規格として管理されている。

なお、本剤の原体（トコン流エキス）は、医薬品製造原料として株式会社廣貫堂より申請されており、審査センターにおいて別途審査を行っている。

#### ハ. 安定性に関する資料

最終包装形態（遮光、気密容器）での長期保存試験（36 ヶ月）が 25℃、60%RH の条件で実施された。その結果、甘味剤として配合されている糖の分解により色がやや濃くなったものの、その他の測定項目において変化は認められず安定であったことから、通常の流通条件において、最終包装形態（遮光、気密容器）で 36 ヶ月間安定であると判断した。

審査センターは、安定性試験の含量定量法として日局定量法を改良した方法を用いていること及び日局法と改良法の測定値を換算係数により比較していることの妥当性について説明を求めたところ、日局法では特異性及び精度に問題があることが判明したことから改良法について検討し、分析法バリデーションにおいて良好な結果が得られたことから定量法として妥当なものであると判断したことが説明された。また、改良法の測定値は日局法に対し低値を示すものの相関が認められていることから、安定性試験では改良法により含量を求めることとし、安定性試験に用いた試料が含量規格に適合していることは換算係数を用いて確認したことが説明され、これらを了承した。

#### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与により実施されている。概略の致死量はトコン流エキスとして、成熟ラットで 0.51mL/kg、幼若ラットで 0.10mL/kg、成熟及び幼若イヌで 0.3mL/kg と判断されている。主な死因としては下痢、軟便等による消化管障害に起因すると考えられる消瘦又は全身状態の悪化と消化管の出血等が推定されている。また、トコン流エキスに含まれるエメチンが心毒性を有することが知られており、本薬の循環器系への直接的な抑制作用が関与している可能性も考えられる。成熟ラットと幼若ラットでの致死量の差は幼若ラットが成熟ラットに比べ消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) 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成熟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ている。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて4週間経口投与により実施されている。成熟ラットでは最高用量群(0.1mL/kg)でほとんどの動物が死亡し、0.05mL/kg群で血小板及びリンパ球の有意な増加が認められている。病理所見としては消化管粘膜の壊死及び萎縮、食道及び前胃の過角化症、胸腺の萎縮等が認められている。無毒性量は成熟ラットで0.025mL/kg、幼若ラットで0.003mL/kg以上、成熟及び幼若イヌで0.01mL/kg以上と判断されている。

遺伝毒性試験では細胞を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られている。

審査センターは本薬の単回毒性試験における概略の致死量とヒト臨床用量が近接していることからヒトでの安全性について考察を求めたところ、申請者よりToxico-kinetics(TK)試験から血漿中濃度に大きな差が認められ種差の大きい薬剤であることが推察されたことから、第I相臨床試験では5mL/ヒトという低用量から試験を開始していること、またトコン流エキスを過量投与した場合に心毒性が報告されていることから、重度の心疾患を合併している患者には使用禁忌とすること、更に、誤った用法による死亡や重篤な有害事象の報告、嘔吐に伴う危険性及び消化管刺激に伴う合併症があることを使用上の注意に記載するとの回答が得られた。また、米国において300万人以上の患者が治療用量のトコンシロップの投与を受け、正しく使用された場合に限り安全性の高い薬剤であるとの報告がある(Litovitz T.L. et al.: Am. J. Emerg. Med. 15, 447, 1997)こと、動物試験から得られる毒性学的情報とヒトに用いた場合の安全性情報との間には隔たりがあり、本薬は動物種によりその感受性に大きな差のある薬剤であるとの考察がなされ、これを了承した。

申請者は本薬の用法・用量に、1歳以上では30分以内に嘔吐がなかった場合同量を追加投与することができるとしているが、毒性学的側面からその妥当性及び安全性について考察を求めたところ、毒性学的には動物試験における毒性が高いことから、本薬は確実に嘔吐できる用量を使用すべきと考えられ、患者の状態を勘案した上で、再投与を実施し確実に嘔吐を促すことが重要であり、時としては再投与を実施せず、他の治療法に切り替えることも必要と考えられることから、再投与を行うことで他の治療法を実施するまでの時間が延長されることを医師に認識させるために、その旨を使用上の注意に記載するとの回答が得られ、これを了承した。

各種動物試験及び臨床試験において、本薬の刺激作用による消化管障害が認められていることから、この障害によるヒトでの安全性について考察するよう求めた。申請者は動物及びヒトにおける毒性あるいは副作用はいずれも消化管障害と判断していること、本薬の投与によって血便又は粘液便が観察された場合、あるいは重篤な下痢が認められた場合は慎重な対応が必要であるが、今回実施した臨床試験では軽度な下痢が認められるものの、いずれも数日中に回復していること、さらに海外においては誤用あるいは乱用による消化管障害の報告は認められるものの治療用量での消化管障害の発生は少なく、これらのことから治療用量でのトコンシロップの使用に関して安全性に問題はないものと判断しているとの回答が得られ、これを了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

イヌにおける催吐作用について、食後 20 分に被験薬物として本剤 (0.1、0.3、1.0mL/kg) 又は USP トコンシロップ (0.1、0.3、1.0mL/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結果、本剤の嘔吐回数は用量に依存して増加し、USP トコンシロップについても本剤と同程度の催吐作用が認められた。

雄性フェレットにオンダンセトロン (5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬) 0.5mg/kg を経口投与し、60 分後、被験薬物として本剤 0.5mL/kg、セファエリン二塩酸塩 (セファエリン) 0.5mg/kg 又はエメチン二塩酸塩 (エメチン) 5.0mg/kg を経口投与し、被験薬物投与から 4 時間までの間、空嘔吐 (胃内容物の吐出を伴わない嘔吐様の行動)、嘔吐の有無及び回数並びに初回発現までの時間を観察記録した結果、本剤、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、オンダンセトロンを被験薬投与の 60 分前に経口投与することにより、本剤、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、本剤の嘔吐発現には 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与していることが示唆されたとしている。

フェレットを用いた研究では、本剤は臨床投与量に近似した用量 (0.5mg/kg) で腸管部位の 5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) 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、本剤の有効成分であるセファエリン及びエメチンは、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との報告があるとされている。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も推測されている。なお、本剤による嘔吐は、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。

トコン流エキスの一般薬理試験は、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて検討がなされた。呼吸器・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 (本剤換算量: 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ている。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ている。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ている。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とされている。

審査センターは、本剤の作用機序に関して、本剤による嘔吐の発現が 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬により完全抑制されたとの試験結果から、作用部位について主に「末梢性」としているが、5-HT<sub>3</sub> 受容体は中枢にも分布しており、末梢性とするには迷走神経切断モデル等での証明が必要と考えられることから、作用部位について検討するよう求めた。その結果、C.Martin ら (Radiat Res 149: 631, 1998) はエックス線誘発嘔吐の研究からオンダンセトロンは主に末梢に作用することとしていること、南らの報告等 (日薬理誌 108:233, 1996、Biogenic Amines 9:163, 1992.) では嘔吐に関する研究からオンダンセトロン作用部位を末梢の 5-HT<sub>3</sub> 受容体としていること、また、オンダンセトロン静脈内投与における神経刺激誘発嘔吐に対する作用の研究から、オンダンセトロンは中枢よりもむしろ末梢に作用して嘔吐を抑制するとの報告 (J Auton Nerv Syst 31:109,

1990) があることから、本剤の主な作用部位は末梢であろうと推測したが、経口投与したオンダンセトロンは中枢へも到達するので (癌と化学療法 20:2108,1993)、オンダンセトロンが末梢以外の部位で作用した可能性を否定することはできないとの説明がなされたことから、これらの回答を了承した。

審査センターは、本剤の作用機序がシスプラチン等の抗悪性腫瘍薬と同様に腸管のエンテロクロマフィン (EC) 細胞への刺激とした場合、細胞毒性に基づくものかどうか説明を求めた。その結果、本剤の EC 細胞からの 5-HT 遊離には種々の受容体が関与しており、そのひとつに 5-HT<sub>4</sub> 受容体があり (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 347:137, 1993、J Smooth Muscle Res 31:217, 1995)、実施した基礎研究において、セファエリン及びエメチンは選択的に 5-HT<sub>4</sub> 受容体に結合することが示唆されており、本剤が 5-HT<sub>4</sub> 受容体に作用して EC 細胞からの 5-HT 遊離を起こさせる可能性が推測された。free radical が産生されることにより、EC 細胞から 5-HT が遊離されるとの報告 (Eur J Pharmacol 248:131, 1993) がなされているシスプラチンと本剤とでは EC 細胞からの 5-HT 遊離の機序に違いがある可能性が考えられる旨の説明がなされた。

また、審査センターは、本薬が 5-HT<sub>4</sub> 受容体を介して作用した場合、5-HT<sub>4</sub> 受容体の関与によると考えられる下痢や心臓への作用等の副作用発現が考えられることから、その可能性について説明を求めたところ、申請者が実施した binding assay の試験から、胃及び小腸では IC<sub>50</sub> の値よりも高い濃度のセファエリン及びエメチンが存在することから、本剤が 5-HT<sub>4</sub> 受容体作用薬であるとすると消化管運動亢進や下痢を起こさせる可能性があり、一般薬理試験では消化管機能の亢進傾向が、安全性試験及び臨床試験においては下痢が認められており、本剤が 5-HT<sub>4</sub> 受容体に作用したかどうかは明確ではないが、下痢等の消化器系の副作用には配慮すべきと考えられるとされた。一方、セファエリン並びにエメチンの心臓組織内濃度や血中濃度は IC<sub>50</sub> に比べ明らかに低い値であること、また、エメチンについては、*in vitro* 試験における Ca<sup>2+</sup> channel や Na<sup>+</sup> channel のブロック作用の報告 (Br J Pharmacol 117:377, 1996、Toxicology 31,97 (1-3) :93, 1995) によると、心臓への作用がみられるのは 5-HT<sub>4</sub> 受容体の binding assay の IC<sub>50</sub> (2.16×10<sup>-6</sup>M) よりもさらに高濃度 (8×10<sup>-6</sup>M 以上) においてであることから、本剤に 5-HT<sub>4</sub> 受容体活性化作用があるとしても、心臓への作用はないと考えられる旨の説明がなされ、これらの回答を了承した。なお、審査センターは、一般薬理試験において認められた大腿動脈血流量の減少、呼吸・心拍数の増加については、臨床用量と近いことから、安全性に関する注意喚起は必要ないか申請者に見解を求め、海外の使用例において心疾患合併患者で心臓への影響が報告されていることも考慮し、心疾患患者への投与については注意を促すべきと考え、その旨を使用上の注意の「慎重投与」の項に記載するとの申請者の回答を了承している。

審査センターは、薬理作用の検討でみられた嘔吐発現作用について、臨床用量と比較して考察するよう求めたところ、本剤は、フェレットで確実に嘔吐を発現する用量 (0.5mL/kg) を用いて検討がなされており、この用量は、臨床用量の 0.3~1.33mL/kg に近似しており、ヒトとフェレットの嘔吐のパターン (嘔吐回数及び発現時間) に大きな相違はないことから、ヒトにおいても非臨床試験の成績より推察された機序と同様の作用機序で嘔吐が発現すると推測される旨の説明がなされ、これを了承した。

また、本剤の主成分であるセファエリン及びエメチンの嘔吐発現に対する作用に関して、その



作用の強弱を含めた両成分の役割について説明を求めたところ、セファエリンはエメチンに比べ催吐作用が強く、イヌを用いた研究からこれら成分の催吐作用は約2倍程度異なるといわれていること及びフェレットを用いた基礎研究において、臨床に近似した用量のセファエリンとエメチンを併用投与したところ、セファエリン単独よりもエメチンを併用した方が催吐作用が強くなることが報告されており、両成分の作用の強さに違いはあるが、セファエリンとエメチンはいずれも催吐作用に寄与していると思われるとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは本剤投与後の血中及び組織中の薬物濃度は長時間残存するにもかかわらず、嘔吐の発現は投与後約20分にみられ、2時間以降の嘔吐の遷延はほとんど認められない理由について説明を求めた。その結果、嘔吐が発現する時間帯にセファエリン及びエメチンは上部消化管に多く存在しており、嘔吐の経時パターンと各組織内濃度の経時パターンから推察すると本剤の作用部位は上部消化管、特に胃が重要であると思われること、投与後2時間以降の嘔吐の遷延がほとんどみられない点については、上部消化管での組織内濃度が2時間から8時間にかけて急激に減少していることと関連しているものと推測される旨の説明がなされ、これを了承した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

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 $^3\text{H}$ セファエリン二塩酸塩 ( $^3\text{H}$ セファエリン) あるいは $^3\text{H}$ エメチン二塩酸塩 ( $^3\text{H}$ エメチン) を添加した本剤を用い、ラット及び幼若ラット並びにイヌ及び幼若イヌにおいて検討がなされた。

$^3\text{H}$ セファエリンを添加した本剤 0.5、1、2mL/kg を雄ラット (8週齢)、0.5mL/kg を雌ラット (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は投与後約2~3時間に最高値に達した。 $t_{1/2}$  は雄ラットでは約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は、投与後12時間に最高値に達した。また、 $^3\text{H}$ セファエリンを添加した本剤 1mL/kg をイヌ (11ヵ月齢) 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は、投与後0.33時間で最高値に達し、 $t_{1/2}$  51.7時間で消失した。幼若イヌの血漿中放射能は、イヌに比べ  $C_{\max}$  は約1/3、 $t_{1/2}$  は約3/5となり、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 値は20~30%小さい値を示した。なお、 $^3\text{H}$ セファエリンを添加した本剤は、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ている。

$^3\text{H}$ エメチンを添加した本剤 0.5、1、2mL/kg を雄ラット (8週齢)、0.5mL/kg を雌ラット (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は投与後1~2時間に最高値に達し、 $t_{1/2}$  は65.4~163時間であった。雌ラットでは雄ラットに比べ最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{\max}$ ) が小さく、 $C_{\max}$  及びAUC (0-lim) 値が大きかった。幼若ラットの血漿中放射能は、投与後1時間に最高値に達し、緩やかに消失した。また、 $^3\text{H}$ エメチンを添加した本剤 1mL/kg を成熟イヌ (11ヵ月齢) 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。幼若イヌの血漿中放射能は、成熟イヌに比べ  $C_{\max}$  及びAUC が約2倍、 $t_{1/2}$  は約1/2となった。なお、 $^3\text{H}$ エメチンを添加した本剤は、腸管の全部位から吸収されるものと考えられている。

トコン流エキスをラットに0.26~1.0mL/kg 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 時間に最高血漿中濃度を示した。AUC(0-lim)は、ほぼ投与量に比例して増加した。また、トコン流エキスをイヌに 0.03~0.3mL/kg 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。

[<sup>3</sup>H]セファエリンを添加した本剤を成熟ラット (8 週齢) 及び幼若ラットに単回経口投与したとき、成熟ラットの組織内放射能は胃では投与後 0.5 時間、その他の組織では 2、8 又は 24 時間に最高値を示した。幼若ラットの組織内放射能は、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成熟ラットより高かった。また、幼若ラットにおける投与後 168 時間の血漿中濃度は最高濃度の約 7.8%となり、消失は成熟ラットに比べ著しく遅延していた。

[<sup>3</sup>H]エメチンを添加した本剤を成熟ラット (8 週齢) 及び幼若ラットに単回経口投与したとき、成熟ラットの組織内放射能は多くの組織で投与後 8 又は 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成熟ラットより高かった。幼若ラットの投与後 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 12.1%となり、消失は成熟ラットに比べ著しく遅延していた。

[<sup>3</sup>H]セファエリンを添加した本剤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。[<sup>3</sup>H]エメチンを添加した本剤をラットに経口投与したとき、胆汁中放射能の 5.8%がエメチン、43.2%がセファエリン、13.6%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。

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結果、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ている。また、ヒトリコンビナント チトクローム P-450 分子種を用いた試験より、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 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ている。

[<sup>3</sup>H]セファエリンを添加した本剤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。胆管カニューレ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。また、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、投与した胆汁中放射能のうち少なくとも約 12%が再吸収されたとしている。

[<sup>3</sup>H]エメチンを添加した本剤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。胆管カニューレ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。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%が再吸収されたとしている。

健常成人男子への本剤（5～30mL）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  $C_{max}$ 1.7～5.6ng/mL に達し、 $t_{1/2}$ 2.58～18.76 時間で緩やかに消失し、二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  $C_{max}$ 3.6～8.7ng/mL に達し、 $t_{1/2}$ 9.57～17.96 時間で緩やかに消失し、二峰性の推移を示した。両成分とも AUC(0-168h)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。

健常成人男子への本剤（5～30mL）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（5ng/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、良い相関を示したとされている。

審査センターは、 $[^3H]$ セファエリン又は $[^3H]$ エメチン添加した本剤の投与による成熟ラットと幼若ラットとの血漿中濃度推移及び組織分布の比較において、幼若ラットに薬物血中濃度の遷延及び組織内濃度の消失遅延がみられていることから、その理由について説明を求めたところ、幼若ラットと成熟ラットにおける薬物代謝能の差がセファエリン及びエメチンの代謝を遅延したことが考えられること、腎からの排泄に関しても、胆汁中排泄よりも寄与は小さいものの、血漿及び各組織からの消失の遅延に関与していることが考えられる旨の説明がなされた。

また、審査センターは本剤の体内半減期が著しく長く（特に幼若動物）、血漿中濃度もラットでの概略の致死量に匹敵していることから、嘔吐の遷延や心血管系等の副作用に繋がる可能性はないか説明を求めた。その結果、国内で実施された臨床試験成績と関連づけて海外の文献報告による考察がなされ、本剤の過量投与あるいは連用した場合に、重篤な有害事象（下痢、心毒性、可逆性の運動機能障害等）が認められたとの報告があることから、既に「使用上の注意」に本剤は連用してはならないこと、これらの有害事象の発現に係る注意事項及び臨床において嘔吐の遷延が認められている旨を記載していること、また、その他誤った使用法による死亡や重篤な有害事象の報告、嘔吐を起こすことに伴う危険性及び消化管刺激に伴う合併症があることについても具体的な内容を「使用上の注意」に記載し、注意喚起する旨の説明がなされたことから、これらの回答を了承した。なお、ラットの下垂体及び精巣においてエメチンの組織残留性が高いことに関しては、単回あるいは反復投与毒性試験で毒性変化は認められず、エメチンの残留による影響は少ないと判断されるが、多くの組織で残留性が高いことは明らかであることから、その旨を「薬物動態」の項に反映し、注意を喚起するとの説明がなされ、これを了承した。

審査センターは、本剤の小児における体内動態が示されていないことから、体内動態に関する検討データの有無及び設定された小児用量の妥当性について説明を求めたところ、小児における体内動態を明確にするための検討はなされていないこと、また、小児用量については、国内外に

おける報告を参考に、1才以上12才未満又は6ヵ月齢以上1才未満の用法・用量を設定し、薬毒物等誤飲患者を対象に国内臨床試験を実施した結果、1才以上12才未満を対象とした臨床試験では、嘔吐のなかった3例に再投与することにより、97.2% (35/36例) に嘔吐が発現していること、6ヵ月齢以上1才未満を対象とした臨床試験では、本剤の投与後45分までに96.6% (28/29例) に嘔吐が発現していることが示された。一方、安全性の面からは、重篤な有害事象は認められておらず、使用方法が適正である限り、比較的安全に使用できると考えられるが、7歳以上12歳未満の小児に対する国内成績はわずかであることから、これらの小児に対する有用かつ安全な至適用量は確立していない旨を「使用上の注意」に反映するとの説明がなされ、これらの回答を了承した。

#### ト. 臨床試験に関する資料

今回本剤は、我が国において諸外国に比し特に多発する小児によるタバコ誤飲等を適応として開発されたものである。これに対する治療は従来胃洗浄が最も多く用いられてきたが、より簡便で安全な方法を検討した結果、本剤が開発された。本剤の使用は胃洗浄等に比して、確かに、より簡便であるが、本剤と胃洗浄等の他の治療法との有効性・安全性の比較が十分に検討・考察されているかに留意して審査を行った。

なお、本剤は米国等海外では、家庭での常備薬として小児の薬物誤飲時等に汎用されている。中毒センターや専門医療機関からの電話の指示のもとに、病院受診前に投与されるといった使い方で一般的に用いられてきた。

#### (1) 提出された資料の概略

##### [ 第I相試験 ]

健常成人男子36例を対象に、本剤を5,10,15,20,25,30mL単回投与(各群6例)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。本剤の5~20mL投与群では各群6症例中5例に、25及び30mL投与群では各群6症例中6例全例に嘔吐が認められた。嘔吐以外の自他覚所見として、下痢、頭痛、唾液増加、腹痛、おくび、舌麻痺、倦怠感、咽頭炎、鼓腸放屁、傾眠等が認められたが、いずれも軽度なものであった。投与後2時間以降の嘔吐は、36例中13例に認められたが、処置を必要としたものはなかった。生理学的検査では、軽度の体温上昇が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%)に認められたが、いずれも本剤投与との因果関係は不明である。これらは追跡調査時にはすべて基準値範囲内に回復しており、臨床上問題となる変動ではなかった。吐物潜血の試験紙法での検査では、全吐物68件中65件が陽性であったが、唾液でも36例中28例が陽性であり、またヘモグロビン検査法では、ほとんどの検体で陰性であり、吐物潜血陽性と本剤との因果関係は不明であった。嘔吐が発現しなかった症例でも特に自他覚症状の発現頻度は増加しなかった。

##### [ 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、実際に投与された年齢は19歳から47歳であった。投与量は一回15mLで嘔吐がなければ30分後に同量の再投与を行った。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。総投与量は、15mLが6人、30mLが4人であった。10症例中7例(70.0%)に嘔吐が認められた。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。本剤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。その他、本剤との関連性なしと判断されたものも含めて、めまい、頭痛、クレアチニンフォスフォキナーゼ上昇、白血球増多等の有害事象がみられた。また、本剤使用前後で、有意なヘモグロビン濃度、GPT、BUN及びLDHの低下、ビリルビン及びカリウムの上昇がみられた。なお、発現した有害事象はすべて軽度なものであった。

### 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。投与量は1回12mLで嘔吐がなければ30分後に同量の再投与を行った。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。このうち、1歳以上2歳未満が20例、2歳以上4歳未満は12例、4歳以上は4例であった。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(致死量の2倍のホウ酸を飲んでおり、本剤1回目投与で嘔吐があったものの、本剤投与のみでは不十分と考え、30分後から胃洗浄を行った。)と試験実施計画書から逸脱した1例(投与後2時間の観察をせず1時間半で帰宅)を除き34例が有効性及び安全性の解析対象となった。本剤を投与した結果、36症例中35例(97.2%)に嘔吐が認められた。このうち、33例が1回の投与で嘔吐し、2例が2回の投与で嘔吐した。2回投与でも嘔吐のなかった1例は、少量の芳香剤を誤飲した1歳児で副作用として傾眠と下痢をきたした。本剤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。投与前後の臨床検査値のデータは1例のみで得られたが臨床検査値異常変動は認められなかった。

### [ 第Ⅲ相試験 ]

薬毒物等を誤飲した6ヵ月齢以上1歳未満の患者を対象に有効性及び安全性を検討した。投与量は1回8mLで嘔吐がなくても再投与は行わず45分間観察した。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。本剤を投与した結果、29 症例中 28 例 (96.6%) に嘔吐が認められた。45 分以内に嘔吐のみられなかった 1 例は、タバコを誤飲した 11 ヶ月児であった。本剤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。対象が小児であるため治験計画に臨床検査は含まれなかった。

## (2) 審査センターにおける審査の概要

### [ 本剤の臨床的位置づけ ]

本剤の既承認国では、本剤が医療機関でも用いられてはいるが、家庭用常備薬として小児の薬物誤飲時等に医療機関を受診するまでの応急処置として多く用いられてきた。また、近年、薬物等の誤飲に対する本剤の効果に関しては、活性炭投与等との比較に関する議論があり、その有用性に関しては検討する必要がある。審査センターは、まず胃洗浄や活性炭等の他の治療法と本剤を比較して、我が国での状況の中での本剤の必要性と本剤の適正使用のあり方について明確にするように説明を申請者に求めたところ、胃洗浄との比較では、本剤は患者の身体的負担が少なく、比較的大きな固形物も除去でき、小児にも比較的容易かつ安全に使用できるというメリットを有する反面、意識障害のある患者に使用できないこと、また活性炭との比較では、本剤は活性炭より服用させやすいが、嘔吐がなかった場合治療を遅らせる可能性があり、嘔吐自体が活性炭等の他の治療法の効果を減弱させたり、その適用を困難にする恐れがあるというデメリットを有すること、との回答があった。さらに申請者より我が国では、小児の誤飲事故の中で、タバコの誤飲の占める割合が多く (46.2%)、従来から胃洗浄が主な治療方法であり、小児の場合に活性炭投与は本剤に比してより困難で、本剤は胃洗浄に代わってタバコの誤飲の初期治療として有用と考えられるとの回答がなされた。審査センターは、一般薬物等の誤飲に関しての本剤の効果は活性炭に対して同等以上のものかどうか議論があるものの、小児のタバコ誤飲事故の多い我が国での胃洗浄に代わる治療法として有用であること、またタバコに次いで小児に多い薬物の誤飲にも、症例により胃洗浄に代わる治療法として有用であると考えられることから、回答を了承した。しかしながら同時に、本剤が、画一的に誤飲一般の治療として用いられることを避けるため、使用上の注意及びガイドラインによる十分な注意の喚起が必要であることから、申請者にその具体的な記載について検討させるとともに、専門協議においても適切な情報提供の方法について検討する必要があると考える。

### [ 有効性について ]

#### 1) 臨床試験のデザイン

本剤の有効性評価にあたり、「嘔吐がある」ということをもってエンドポイントとしたことの妥当性について説明を求めたところ、①吐物中に誤飲物質を確認することが有効性の評価として困難かつ信頼性に乏しいこと、②当該治験において、被験者帰宅後の電話インタビューにて中毒症状の悪化による再来院を必要とした症例はなかったこと、を理由として挙げ、「嘔吐がある」ということをもって主評価項目とすることが妥当であるとの回答が得られ、これを了

承した。

また、海外の総説等 (N Engl J Med 2000; 342 186-191, Ann Emerg Med 1993;22:1403-7) では、誤飲 90 分以降の誤飲物が腸へ移行した後の有効性は期待できないとするものがあることから、今回の我が国の臨床試験で誤飲後 4 時間までエントリーしていることの妥当性について説明を求めたところ、我が国の文献 (前川ら 薬剤学 1970 ; 30 (2) 102) によれば胃内容物の排泄速度は食事の影響を受け、健常成人で硫酸バリウム顆粒が食事の内容により 6~10 時間を要して胃を通過したことが知られていることを根拠としたとの回答が得られ、これを了承した。さらにこれを踏まえて、本剤の使用に当たっては、上記のような胃内容物の腸への移行時間のばらつきを踏まえ、患者やその保護者から誤飲前の食事の有無等の情報を聴取の上、その適応を患者ごとに判断すべきである旨を添付文書に記載するよう指導した。

## 2) 臨床試験における対象

審査センターは、第Ⅱ相試験における台所用漂白剤入り水を誤飲した患者に本剤を投与し催吐を試みた症例の適格性について、その妥当性を再検討するよう説明を求めたところ、誤飲した水溶液は、非常に希釈されたものであり、腐食性を示す濃度と比較して十分な低濃度であることを確認した上で投与したとの回答が得られ、これを了承した。また健康飲料、磁石入り絆創膏等の誤飲にも本剤を投与していることについて、本剤の安全域が狭いことからその必要性に関して説明を求めたところ、本剤は限定された条件で使用されるべきであり、使用上の注意にもその旨を記載するとの回答が得られ、これを了承した。

## 3) 用法・用量

今回の申請は、すべてオープン試験であり用量設定試験は行われていない。審査センターは申請者に対し、国内外の報告や海外のガイドライン等の用量をまとめ、年齢別の用量、再投与の基準、飲水の指示等の設定根拠を明確にするよう説明を求めたところ、まず、1 歳から 12 歳までの広い年齢範囲で固定用量を設定していることについては、①米国等海外での用量設定を参考にしたこと ②本剤使用の簡便性を考慮したこと ③今回のこの年齢に対する治験では 1~3 歳が全体の 88%を占めていて、より高い年齢に対するデータが多く得られなかったとの説明がなされた。審査センターは実際の臨床の場面でも本剤が低年齢に多く使われることが予想され、12 歳に近い年齢の患者で不十分な量となる可能性はあるものの再投与等により対処できると考えられることから、これについて添付文書への記載について説明を求めたところ、申請者より、使用上の注意に、7 歳以上 12 歳未満の小児に関して国内での使用経験が極めて少なく、体重が 20kg 以上の小児に対しては成人用量を考慮して用量を調整する旨を記載するとの回答が得られ、これを了承した。さらに、本剤が使用された場合、1 歳以上では 30 分後までに嘔吐がなければ再投与を行うことになっているが、その妥当性と嘔吐を待つことにより活性炭や胃洗浄等他の治療を遅らせる懸念があることについて詳しい説明を求めたところ、1 回目投与により嘔吐がみられなかった場合、本剤の血中への吸収が高くなるため投与する以上は確実に嘔吐させることが肝要であり、そのために 2 回目投与が必要と考えられること、また再投与により、他の治療法を実施するまでの時間が延長される可能性については、使用上の注

意等で医師にあらかじめ十分認識させると共に、発売当初は専門医療機関として、小児科あるいは内科のある救急指定病院等誤飲患者の経験の十分な病院等に使用を限定して情報提供していくこと、将来、開業医等で使用される場合、必要に応じて適切な専門医に搬送するまでの初期治療としてのみ行うこと等を、学会によるガイドラインの作成等で指導していく予定であるとの説明がなされ、これを了承した。

審査センターは、海外での文献では12歳以上の投与量は、30mLあるいは15-30mLとなっており、本剤の申請用量が、この年齢では15mLと、少なめに設定されていることについて説明を求めたところ、オーストラリアでの二重盲検比較試験にて、本剤15mL投与群と30mL投与群で嘔吐率及び嘔吐までの時間に大きな差がなかったこと、今回の国内における治験でも2種以上の向精神薬を誤飲した症例を除く患者群における嘔吐率は100%であったことを根拠にこの用量を定めたとの説明がなされ、これを了承した。この他、飲水の指示に関してより具体的になるよう使用上の注意を整備させた。

#### 4) 臨床試験の結果と有効性

審査センターは、第Ⅲ相試験でタバコの誤飲例が多いが、タバコそのものが催吐作用を有しており本剤の有用性との関係について説明を求めたところ、タバコ2本以上を誤飲した患者、あるいは、それ以下でも中毒症状が発現した患者においてニコチンそのものによる嘔吐発現率が25.5%であったとの報告があり (Hum Toxicol. 1988 Jan;7 (1) :27-31) また、我が国でタバコ誤飲の治療の目安として「タバコの葉を2cm以上あるいは浸出液を飲んだ場合胃洗浄を行い、それ以下の量では催吐させる。」(日本小児科学会雑誌 1998;102 (5) :613) とされていることから、胃洗浄が必要とされる最小誤飲量では、ニコチン自体のみでは十分な嘔吐発現があるとは言えず、催吐剤としての本剤の有用性があると考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

審査センターは、本剤は、小児に投与されることが多いことから、その場合の服薬状況について説明を求めたところ、まず、カップ等により自発的に服薬させ、全量を服薬できなかった例に関しては服薬できなかった量をシリンジ等にて投薬した結果、66症例の小児のうち投薬できなかった例はなかったとの説明がなされるとともに、この他、投与時間の度数分布、予後調査の結果と薬効評価の関係等についても回答が得られ、これらを了承した。

審査センターは、本剤は、臨床上、有効な催吐作用を有すると思われるが、使用に当たっては、中毒治療全体の中での位置づけに留意し、他の治療法を併用する時期等を逸することのないように、個々の症例ごとに十分な注意と計画性を持って使用することが必要であると考えている。

#### [ 安全性について ]

##### 1) 死亡及び重篤な有害事象

今回の本剤の臨床試験中、死亡等の重篤な有害事象は認められなかった。

##### 2) その他の有害事象



本剤の毒性について、動物実験での致死量がヒトでの臨床使用用量に近い事に関し、その安全性について説明を求めたところ、単回投与毒性試験における動物の死因は、消化管障害に起因する全身状態悪化による衰弱であって、死亡までの経過時間、一般状態の変化等から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との説明がなされた。審査センターは、①本剤の催吐作用により、投与された本剤の一部は吐出されると考えられること、②これら消化管症状による脱水等は、本剤の効能に係る副作用であって、臨床の現場では用法用量及び使用上の注意を厳守し適切な医療機関で輸液等の処置を行うことにより重症化を未然に防ぐ事により対処できうると考え、この回答を了承した。なお、使用上の注意には神経性食欲不振・過食症等の患者が本剤を意図的に慢性的に使用した結果、筋疾患や心毒性をきたし死亡した海外での症例も報告されていることから慢性的な投与を避けるように注意喚起されている。

審査センターは、嘔吐の遷延に関し、海外で小児での胃破裂による死亡例等も報告されている (South Med J 1987 Jun;80 (6) :786-7) ことから、第Ⅲ相試験 (6ヵ月以上1歳未満) で観察された嘔吐の遷延、吐物中鮮血についての詳細と安全性について説明を求めたところ、この試験で投与2時間以降の嘔吐の遷延は3例に認められたが、これらの症例では投与後4時間後までにかけて、嘔吐が数回認められたのみで、予後調査時 (投与後24-48時間後) に特に問題は認められなかったこと、吐物中の鮮血は1例に認められ、投与後75分まで3回嘔吐したが、その後の観察及び予後調査にて異常は認められなかったこと、さらに申請者は使用上の注意に嘔吐の遷延する場合には入院させる等して慎重に観察・処置を行うことを追記する旨の回答が得られ、これを了承した。

また、審査センターは嘔吐がなかった場合の安全性に関して説明を求めたところ、嘔吐がないことにより副作用の発現が高くなる可能性については、嘔吐がなかった症例が少なく結論をだすことは困難と考えられるが、第Ⅰ相試験や海外における報告から、認められている副作用は軽度であること及び海外で適正に使用された場合の成績から勘案すると、本試験での用法・用量の範囲であるならば、安全性は担保できるものと推察され、市販後においても嘔吐がなかった例の安全性情報の収集に努めていくとの回答が得られ、これを了承した。

### 3) 臨床検査値、バイタルサイン、その他の検査異常

審査センターは、第Ⅱ相試験でみられた血清ヘモグロビン低下、ビリルビン及びカリウム上昇の理由について説明を求めたところ、ヘモグロビン低下については、最大  $-2.4\text{g/dL}$  の変動をみたものの10例中7例は  $-1.0\text{g/dL}$  から  $+0.5\text{g/dL}$  の範囲であり、赤血球数及びヘマトクリット値の変化がなかったことから同様にビリルビンの上昇も基準範囲内の変動で臨床的意義は低いと考えること、カリウムに関し、 $3.9\text{mEq/L}$  から  $7.6\text{mEq/L}$  に上昇した1例はサンプル落下による溶血と考えられ、その他の症例は  $-0.1\text{mEq/L}$  から  $+0.7\text{mEq/L}$  の変動で異常変動なしと判断したとの回答が得られ、これを了承した。

さらに審査センターは、第Ⅱ相試験 (1歳以上12歳未満) と第Ⅲ相試験で臨床検査や血圧測定等が、ほとんど実施されなかったことについて説明を求めたところ、対象が小児で患者の協力を得ることが極めて困難であったため、本剤の投与の遅延を招くこともありうるとの判断から、プロトコール上も任意又は施行されないこととしたとの回答が得られ、これを了承した。

#### 4) 過量投与、長期投与

本剤は、用法・用量が最高2回までと限定されているが、海外では上述のごとく患者自身による意図的な過量投与による重篤な有害事象の例が報告されているので、使用上の注意に追記させた。

#### 5) 薬物相互作用

活性炭との併用についての注意や、今回の臨床試験の結果にもとづき向精神薬や制吐作用のある薬剤との併用で本剤の作用が減弱することに関する注意が、添付文書に記載された。

#### 6) 妊婦、産婦、授乳婦、高齢者、肝・腎障害患者への投与

これらの集団に対する特別な試験は行われていない。妊産婦、授乳婦に関しては添付文書で投与しない方が望ましいとされている。

#### 7) 小児への投与

6ヵ月未満の乳児では、嘔吐反射も確実でなく誤嚥の可能性も高いと考えられるため臨床試験は行われていない。審査センターは、6ヵ月未満の乳児では、禁忌であることを明記させた。

#### 8) 安全性のまとめ

本剤は、用法・用量を的確に遵守して、中毒治療の経験と知識の十分な医療機関で投与される場合においては、特に安全性上大きな問題となる事象は認められず、安全に使用できるものと考えられる。

#### [ 臨床のまとめ ]

本剤は、我が国で多発する小児のタバコ誤飲等の初期治療に有用と考えられ、その適応と他の中毒治療法との適切な使い分けを症例ごとに判断して使用されるよう、学会のガイドライン等により医療機関への十分な情報伝達を行うことを条件に、承認して差し支えないものとする。

### 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、小児の誤飲の多い

我が国の状況において、誤飲後の初期治療として、薬毒物をまず消化管から除去することについては、胃洗浄等の手段がとられているが、本剤の使用により、胃洗浄と比べて患者の身体的負担が少なくなること、比較的大きな固形物を除去できること、また活性炭と比べて服用させやすい等の救急現場での有用性を認められると判断した。しかしながら、迅速に最も有効であると考えられる治療を選択することが肝要である中毒治療において、本剤による嘔吐が必ずしも保証されていないことに加え、嘔吐が得られなかった場合には誤飲後の他の治療の開始を遅らせる可能性があると考えられる。

そこで、まず、効能・効果については、薬毒物という表現は、本剤が農薬類を誤飲している患者に対しては禁忌であることから不適切であると考えられることに加え、初期治療という記載が曖昧であることを考慮し、申請時の効能・効果を次のように変更させた。

[効能・効果] タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐

次に用法・用量については、12歳に近い年齢の小児の場合、申請用量では不十分な量となる可能性があるため、20kg以上の小児に対しては成人用量を考慮して用量を調製することが適切であると考えられることから、申請時の用法・用量を次のように一部変更させた。

[用量・用法]

12歳以上の小児及び成人 ; 1回 15mL 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。

小児（1歳以上12歳未満） ; 1回 12mL 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 15mL まで増量することができる。

小児（6ヵ月以上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。

（下線部が主な変更部分）

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の4点についての専門協議での結果を踏まえた上で承認できるのではないかと考えている。

①本剤の限界、使用できる範囲を明確にすることについて

- ・本剤が有効である医薬品等の確定（使用マニュアルに記載された表の○、×、－の妥当性について）
- ・嘔吐が起こらなかった場合、再投与あるいは他の治療法への切り替えのタイミングの原案の妥当性
- ・タバコの誤飲量と本薬の使用について

②用量用法と安全性について

- ・小児に関して、7歳以上12歳未満については提出された資料には症例がほとんどないが、

用法・用量の原案の妥当性について

- ・安全性の観点からの添付文書の記載（案）の妥当性について

③本剤の適応限界、適応範囲を医療現場に情報提供する方法について

- ・本剤が有効である医薬品等の一覧表を現在マニュアルに記載しているが添付文書に記載する必要性について

④発売当初は専門機関のみに使用を限定することについて

- ・添付文書にあらかじめ「専門医のみが使用する」ということを記載させるのか。
- ・販売後、いつの時点から、一般病院においても使用可能とすべきか。（市販後調査の結果後が妥当と審査センターでは考えているが、学会のガイドライン作成まで待つか等）

## 審査報告（2）

平成 12 年 9 月 7 日作成

### 1. 申請品目

[販 売 名] 原体：トコン流エキス「廣貫堂」  
製剤：トコンシロップ「ツムラ」

[一 般 名] 原体：トコン流エキス  
製剤：トコンシロップ

[申 請 者] 原体：株式会社廣貫堂  
製剤：株式会社ツムラ

[申請年月日] 平成 11 年 7 月 26 日

### 2. 審査内容

審査センターは、原体及び製剤の規格及び試験方法について審査を行った。その結果、添付資料の記載について国際単位に合わせて修正を行った。また、原体の規格試験項目として、性状、確認試験、純度試験及びアルコール数について設定されており、審査センターは、原体及び製剤の規格及び試験方法は、品質の恒常性を図る上で、適切に設定されていると判断した。

また、審査報告（1）をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。本剤の適応範囲等を適切に医療現場に情報提供するための方策及びその内容についての審査結果を報告する。

#### [有効性について]

本剤の有用性について専門に関わる委員より、胃洗浄と比較して本剤の使用による嘔吐が必ずしも患者負担の軽減になるとはいえないとの意見が出された。しかし、我が国では諸外国に比べて小児にボタン電池や大きな錠剤等の誤飲事故が発生しており、このような事例では胃洗浄を行うことが難しく催吐という手段をとらなければならないことなどを考慮すると、本剤の使用により誤飲事故に対するプライマリーケアの選択肢が広がるとの意見も出されたことから、審査センターは本剤の有用性が認められると判断した。

また、以下の 3 点について申請者に照会し検討を行った。

#### (1) 本剤の限界、使用できる範囲を明確にし、医療現場に情報提供する方法について

審査センターは、誤飲物質に対する治療法における本剤の位置付け、並びに本剤が明らかに有効であるもの及び禁忌であるものを明確にした上で、これらの情報を添付文書中に明記するよう求めた。これに対し申請者より、①本剤の臨床上的位置付けについて、添付文書中の「効能・効果に関連する使用上の注意」として「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」と明記すること、②本剤の適用が禁忌となる患者について、「意識の無い又は嚥下反射の無い患者」等、臨床症状から判断可能な患者については「警告」欄に記載すること、③具体的な誤飲物質に対する本剤の適応の可否（本剤の適応が禁忌となる物質

及び本剤の適応対象となる物質)を「その他の注意」欄に参考として記載し、特にβブロッカーやCaチャンネルブロッカー等については「禁忌」欄に記載すること(次項参照)などの添付文書の修正を行うとの回答が出された。また、具体的な誤飲物質に対する本剤の適応の可否及び主な治療方法等の情報を記載した本剤使用マニュアルを、医療機関に配布することとしていることから、審査センターは以上の回答を了承した。

また、嘔吐が起こらなかった場合の再投与あるいは他の治療法への切り替えのタイミングの原案の妥当性について回答を求めた。これに対し申請者より、治験成績では投与後30分までに約80%(59例/75例)の症例が嘔吐を発現していたこと、再投与については、嘔吐の可能性があるのであれば、一定時間嘔吐を待ち、できるだけ再投与を避けた方が毒性学的にはより安全であるとの回答が出され、審査センターはこれを了承した。

## (2) 用法・用量と安全性について

海外での用法・用量の設定根拠についての文献調査の結果を求めた。これに対し申請者より、文献報告によると小児では15mLは催吐作用の閾値を超えていると考えられるとの報告があることなどから、一般的に小児用量は15mL、1歳未満の小児では体重換算で5~10mL、12歳以上では15~30mLという用法・用量が主流になっていると推測される、との回答が出された。

また、安全性に関する添付文書の記載について、高齢者ではβブロッカーやCaチャンネルブロッカーの使用頻度が高いと思われるため、本剤使用に際しての注意喚起の記載を求めた。これに対し申請者より、高齢者への投与に関して「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」と記載するとともに、βブロッカーやCaチャンネルブロッカー等の誤飲については、高齢者への投与に限らず「禁忌」とし、添付文書に記載するとの回答が出され、審査センターはこれを了承した。

## (3) 発売当初は専門機関のみに使用を限定することについて

本剤を使用する場合に、気道確保、徐脈、嘔吐の持続等に対する処置ができる状態で行うことを注意喚起するよう求めた。これに対し申請者は、本剤を使用する際の注意事項として、添付文書「重要な基本的注意」欄に「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」と追記するとの回答が申請者より出された。また、発売当初の一定期間においては、小児科あるいは内科のある救急指定病院等の専門医療機関に納入施設を限定するとの回答が出され、審査センターはこれを了承した。

## 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部の資料に誤記がみられたとの指摘があったが、生データに基づいて訂正が行われ、今後誤りのないよう十分に注意を払うとの回答が提出されたことから、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

## 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

## 4. 総合評価

以上のような検討を行った結果、審査センターは、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが妥当であると判断した。

なお、新効能医薬品であることから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。また、毒薬及び劇薬の指定については、原体及び製剤共に劇薬としてすでに指定されている。

## 5. 審査報告(1)の訂正

- ・ 5 頁 1 行目、「安定した品質を製造することは」を「安定した品質の製剤を製造することは」と訂正する。
- ・ 6 頁 3 行目、「ラット及びイヌを用いて 4 週間経口投与により」を「ラット及びイヌを用いて トコン流エキスを 4 週間経口投与により」と訂正する。
- ・ 6 頁 6 行目、「無毒性量は成熟ラットで 0.025mL/kg」を「無毒性量は成熟ラットで 0.0125mL/kg」と訂正する。
- ・ 13 頁 3 行目、「15mL が 6 人、30mL が 4 人であった」を「15mL が 4 人、30mL が 6 人であった」と訂正する。
- ・ 13 頁 11 行目、「白血球増多等」を「白血球増多」と訂正する。
- ・ 13 頁 22 行目、「34 例が有効性及び安全性の解析対象となった」を「34 例が解析対象となった」と訂正する。
- ・ 13 頁 27 行目、「嘔気の遷延及び傾眠が各々 1 例」を「嘔吐の遷延、嘔気の遷延及び傾眠が各々 1 例」と訂正する。
- ・ 14 頁 14 行目、「嘔吐がなかった場合治療を遅らせる可能性が」を「嘔吐がなかった場合他の治療を遅らせる可能性が」と訂正する。
- ・ 17 頁 26 行目、「10 例中 7 例は $-1.0\text{g/dL}$  から  $+0.5\text{g/dL}$  の範囲であり」を「10 例中本剤投与の前後差が  $1.0\text{g/dL}$  を超える 3 例を除いた 7 例では $-0.8\text{g/dL}$  から  $+0.6\text{g/dL}$  の範囲であり」と訂正する。
- ・ 18 頁 6 行目「、高齢者、肝・腎障害患者」を削除する。
- ・ 18 頁 7 行目「妊産婦、授乳婦」を「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」と訂正する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
トコン流エキス「廣貴堂」 トコンシロップ「ツムラ」	(株)廣貴堂 (株)ツムラ	1本(30mL)中、総アフラピト(エフラピト及びヒペラピト)を0.036~0.045mg含有するシロップ剤 新効能医薬品 (「タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐」の効能・効果の追加) (その他の消化器官用薬：239)	4年  規制区分  劇薬 指定医薬品	再審査の対象は「タバコ、医薬品等の誤飲時における催吐」の効能・効果である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。