

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

催吐剤

劇薬

日本薬局方 トコンシロップ
トコンシロップ「ツムラ」
Ipecac Syrup “TSUMURA”

剤 形	シロップ剤
規 格 ・ 含 量	30mL中総アルカロイド（エメチン及びセファエリン）36～45mg含有
一 般 名	和 名：トコンシロップ 洋 名：Ipecac Syrup
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売基準承認年月日：平成12年12月12日 薬価基準収載年月日：平成14年 8月30日 発 売 年 月 日：平成14年11月26日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売 株式会社ツムラ
医薬情報担当者の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社ツムラ お客様相談窓口 TEL 0120-329-970 FAX 03-5574-6610 医療関係者向けホームページ http://www.tsumura.co.jp/password/top.htm

本IFは2010年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IF利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I．概要に関する項目

1．開発の経緯.....	1
2．製品の特徴及び有用性.....	1

II．名称に関する項目

1．販売名	
(1)和名.....	2
(2)洋名.....	2
(3)名称の由来.....	2
2．一般名	
(1)和名(命名法).....	2
(2)洋名(命名法).....	2
3．構造式又は示性式.....	2
4．分子式及び分子量.....	2
5．化学名(命名法).....	3
6．慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
7．C A S 登録番号.....	3

III．有効成分に関する項目

1．有効成分の規制区分.....	4
2．物理化学的性質	
(1)外観・性状.....	4
(2)溶解性.....	4
(3)吸湿性.....	4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点.....	4
(5)酸塩基解離定数.....	4
(6)分配係数.....	4
(7)その他の主な示性値.....	4
3．有効成分の各種条件下における安定性.....	4
4．有効成分の確認試験法.....	5
5．有効成分の定量法.....	5

IV．製剤に関する項目

1．剤形	
(1)剤形の区別及び性状.....	6
(2)識別コード.....	6
(3)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等.....	6
2．製剤の組成	
(1)有効成分(活性成分)の含量.....	6
(2)添加物.....	6
3．製剤の各種条件下における安定性.....	6
4．他剤との配合変化(物理化学的变化).....	7

5 . 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6 . 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7
7 . 製剤中の有効成分の定量法.....	7
8 . 容器の材質.....	7
9 . その他.....	8

V . 治療に関する項目

1 . 効能又は効果.....	9
2 . 用法及び用量.....	10
3 . 臨床成績	
(1) 臨床効果.....	11
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験.....	11
(3) 探索的試験：用量反応探索試験.....	11
(4) 検証的試験	
1 無作為化平行用量反応試験.....	11
2 比較試験.....	11
3 安全性試験.....	11
4 患者・病態別試験.....	12
(5) 治療的使用	
1 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験.....	12
2 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要.....	12

VI . 薬効薬理に関する項目

1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	13
2 . 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序.....	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	13

VII . 薬物動態に関する項目

1 . 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度.....	14
(2) 最高血中濃度到達時間.....	14
(3) 通常用量での血中濃度.....	14
(4) 中毒症状を発現する血中濃度.....	15
2 . 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数.....	15
(2) バイオアベイラビリティ.....	15
(3) 消失速度定数.....	15
(4) クリアランス.....	15
(5) 分布容積.....	15
(6) 血漿蛋白結合率.....	15
3 . 吸収.....	16

4 . 分布	
(1 血液 - 脳関門通過性.....	17
(2 胎児への移行性.....	17
(3 乳汁中への移行性.....	17
(4 髄液への移行性.....	17
(5 その他の組織への移行性.....	17
5 . 代謝	
(1 代謝部位及び代謝経路.....	18
(2 代謝に關与する酵素(CYP450 等)の分子種.....	18
(3 初回通過効果の有無及びその割合.....	18
(4 代謝物の活性の有無及び比率.....	18
(5 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	19
6 . 排泄	
(1 排泄部位.....	19
(2 排泄率.....	19
(3 排泄速度.....	19
7 . 透析等による除去率	
(1 腹膜透析.....	19
(2 血液透析.....	19
(3 直接血液灌流.....	19

VIII . 安全性 (使用上の注意等) に關する項目

1 . 警告内容とその理由.....	20
2 . 禁忌内容とその理由.....	21
3 . 効能・効果に關連する使用上の注意とその理由.....	23
4 . 用法・用量に關連する使用上の注意とその理由.....	23
5 . 慎重投与内容とその理由.....	23
6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24
7 . 相互作用	
(1 併用禁忌とその理由.....	25
(2 併用注意とその理由.....	25
8 . 副作用	
(1 副作用の概要.....	27
1 重大な副作用と初期症状.....	27
2 その他の副作用.....	27
(2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	28
(3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	29
(4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	30
9 . 高齢者への投与.....	30
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	30
11 . 小児等への投与.....	30
12 . 臨床検査結果に及ぼす影響.....	31

13．過量投与.....	31
14．適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等).....	31
15．その他の注意.....	32
16．その他.....	33

IX．非臨床試験に関する項目

1．一般薬理.....	36
2．毒性	
(1)単回投与毒性試験.....	37
(2)反復投与毒性試験.....	38
(3)生殖発生毒性試験.....	38
(4)その他の特殊毒性.....	38

X．取扱い上の注意等に関する項目

1．有効期間又は使用期限.....	39
2．貯法・保存条件.....	39
3．薬剤取扱い上の注意点.....	39
4．承認条件.....	39
5．包装.....	39
6．同一成分・同効薬.....	39
7．国際誕生年月日.....	39
8．製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	39
9．薬価基準収載年月日.....	39
10．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	39
11．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	39
12．再審査期間.....	40
13．長期投与の可否.....	40
14．厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	40
15．保険給付上の注意.....	40

XI．文献

1．引用文献.....	41
2．その他の参考文献.....	42

XII．参考資料

主な外国での発売状況.....	42
-----------------	----

XIII．備考

その他の関連資料.....	42
---------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トコンシロップは、薬・毒物等の誤飲事故における初期治療薬（催吐剤）として、米国や欧州では救急の現場で1960年代から使用され、米国薬局方（USP）、イギリス薬局方（BP）にも収載されている薬剤である。米国では、OTCとしても市販されている。わが国では、第13改正日本薬局方で収載（平成8年4月）されたが、医薬品としての製造・販売はされていなかった。一部の医療機関では、日局トコン末を自家調製して使用していたが、手間、時間及び設備を要し、安定した品質の製品を製造することは容易ではなかった。薬・毒物の誤飲事故の処置としては、主に胃洗浄が行われているが、胃洗浄と比べてトコンシロップは患者の身体的負担が少ないなどの特徴を有している。そこで、小児科、救急部門の医師から早期製品化が望まれ、「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、株式会社ツムラも研究班に参加し、開発に着手した。

987例の使用成績調査を実施し、平成17年3月に再審査申請を行った結果、平成20年6月薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

（1）非臨床試験成績からみた特徴

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。

（2）臨床試験成績からみた特徴

1 小児誤飲患者（6ヵ月以上12歳未満）における1時間（1歳未満は45分）以内の嘔吐発現率は、96.9%（63/65例）と高い有効性が得られている。

2 成人誤飲患者（12歳以上）においても、嘔吐発現率は70.0%（7/10例）であった〔禁忌物質を誤飲した症例を除外すると100.0%（5/5例）〕。

3 臨床試験において、副作用の主なものは、下痢及び傾眠等であり、全て軽度なものであった。

（3）本剤の嘔吐発現には、5-HT₃受容体の関与が考えられる。消化管粘膜が主たる作用部位と考えられるが、一方、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。

（4）誤飲後の初期治療薬として、本剤は胃洗浄と比べて患者の身体的負担が少ないこと、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といった特徴を有している。但し、他の中毒治療法との適切な使い分けを、症例毎に判断して使用することが必要である。

II．名称に関する項目

1．販売名

(1)和名

トコンシロップ「ツムラ」

(2)洋名

Ipecac Syrup “ TSUMURA ”

(3)名称の由来

生薬トコンの抽出液（流エキス）のシロップ製剤である。

2．一般名

(1)和名（命名法）

トコンシロップ

(2)洋名（命名法）

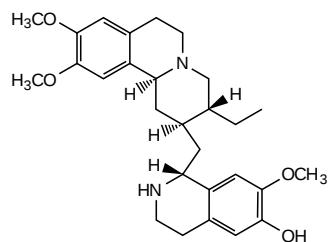
Ipecac Syrup

3．構造式又は示性式

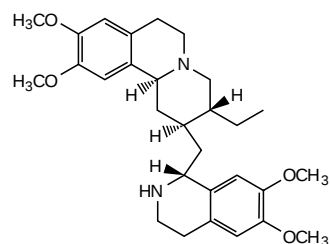
該当しない

[参考]

本剤は、総アルカロイド（セファエリン及びエメチン）を含む。セファエリン及びエメチンの構造式を以下に示す。



Cephaeline
(セファエリン)



Emetine
(エメチン)

4．分子式及び分子量

該当しない

[参考]

セファエリン：分子式 $C_{28}H_{38}N_2O_4$ 、分子量 466.61

エメチン：分子式 $C_{29}H_{40}N_2O_4$ 、分子量 480.64

5 . 化学名（命名法）

該当しない

[参考]

セファエリン : 7',10,11-Trimethoxyemetan-6'-ol (IUPAC)

エメチン : 6',7',10,11-Tetramethoxyemetan (IUPAC)

6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 TJN - 119

7 . CAS登録番号

該当しない

[参考]

セファエリン : 483-17-0

エメチン : 483-18-1

III．有効成分に関する項目

1．有効成分の規制区分

トコン流エキス：劇薬

以下の測定結果はトコン流エキスのデータを示す。

2．物理化学的性質

(1) 外観・性状

褐色の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点） 沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH : 0.75

アルコール数：3.2（日本薬局方一般試験法アルコール数測定法第1法に準拠する）

3ロットの平均値

3．有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	5	褐色ガラスビン（気密）	10、20、30日	変化なし
	60 ・ 60%RH	褐色ガラスビン（気密）	10、20、30日	色が濃くなる傾向が認められ、澱が発生した。
	白色蛍光灯ランプ ：120万lux・hr 近紫外蛍光灯ランプ ：200W・h/m ² 25	無色のアンプル（密封）	総照度が左記に達するまで	変化なし
長期試験	25 ・ 60%RH	ポリエチレン容器（気密）	3、6、9、12、18、24ヵ月	変化なし
加速試験	40 ・ 75%RH	ポリエチレン容器（気密）	2、4、6ヵ月	変化なし

4 . 有効成分の確認試験法

日局トコンの確認試験に準拠する。

5 . 有効成分の定量法

日局トコンシロップの成分含有測定法に準拠する。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤 形	性 状
シロップ剤	黄褐色の濃稠な液で、味は甘く、後に苦い

(2) 識別コード

✚-08

(3) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

比重、密度、粘度：

温 度 ()	比 重	密 度 (g/ml)	粘 度 (mPa・s)
1 0	1.2995	1.2991	213
2 0	1.2959	1.2935	120
3 0	1.2941	1.2885	72

pH : 1.32

エタノール含量 : 1.7(vol%)(日局トコンシロップ純度試験に準拠する)

3 ロットの平均値

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

30mL中総アルカロイド（エメチン及びセファエリン）36～45mg含有

(2) 添加物

添加物として、日局グリセリン、日局精製水、日局精製白糖、エチルバニリン、香料を含有する。

3．製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛 酷 試 験	5	褐色ガラスビン (気密)	10、20、30日	変化なし
	60 ・ 60%RH	褐色ガラスビン (気密)	10、20、30日	色が黄褐色から 褐色に変化し、 澱が発生した注)。
	白色蛍光ランプ ：120万lux・hr 近紫外蛍光ランプ ：200W・h/m ² 25	無色のアンプル (密封)	総照度が左記に 達するまで	色がやや濃くな ったが規格の範 囲内であった。 主光分解物（ジ デヒドロセファ エリン、ジデヒ ドロエメチン） が生成した。

苛酷試験	白色蛍光ランプ ：120万lux・hr 近紫外蛍光ランプ ：200W・h/m ² 25	褐色ガラスビン (気密)	総照度が左記に 達するまで	変化なし
長期 保存 試験	25 ・60%RH	褐色ガラスビン (気密)	3、6、9、12、 18、24、33、 36ヵ月	色がやや濃くなっ たが規格の範囲 内であった。
加速 試験	40 ・75%RH	褐色ガラスビン (気密)	2、4、6ヵ月	6ヵ月：色が黄褐 色から褐色に変 化した注)。

注 有効成分であるセファエリン及びエメチンの含量には変化は認められなかった。

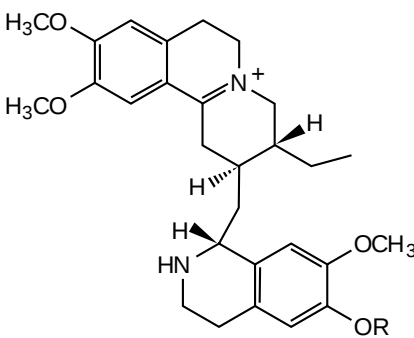
変色の原因については、トコンシロップの添加物である日局精製白糖の分解によるものと推定される。

4．他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5．混入する可能性のある夾雑物

セファエリン及びエメチンの主光分解物

略名	化学名	構造式	由来
ジデヒドロセファエリン	5,14-Didehydro-6'-hydroxy-7',10,11-trimethoxyemetan-5-ium	 R = H : didehydrocephaline R = CH₃ : didehydroemetine	セファエリンの分解物
ジデヒドロエメチン	5,14-Didehydro-6',7',10,11-tetramethoxyemetan-5-ium		エメチンの分解物

6．製剤中の有効成分の確認試験法

日局トコンシロップに準拠する。

7．製剤中の有効成分の定量法

日局トコンシロップに準拠する。

8．容器の材質

褐色ガラス瓶、キャップ（基材：アルミ、ライナー：ポリエチレン）

9 . その他

微生物限度

日本薬局方微生物限度試験法により試験を行うとき、1mLにつき、細菌数は1000CFU以下で、真菌数は100CFU以下である。また大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌は認めない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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、画一的に投与しないこと。（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投与すること）
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、鎮量剤、鎮咳剤、去たん剤、鎮咳去たん剤、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、抗生物質製剤、高脂血症用剤、消化性潰瘍剤、切迫流産・早産治療剤、洗剤、固形絵の具、家庭用防虫剤、芳香剤、ホウ酸団子及び小型磁石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時間といわれているが、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、本剤を投与する場合には、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。

<設定理由>

2. 承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、主な誤飲物質はタバコ、催眠鎮静剤、抗不安剤、解熱鎮痛消炎剤、精神神経用剤、下剤、洗剤等で、それぞれの有効率（嘔吐の有無）は以下の通りである。

誤飲物質	有効率%	誤飲物質	有効率%
タバコ	97.4 (37 / 38)	催眠鎮静剤、抗不安剤、 精神神経用剤	66.7 (6 / 9) ^{注2)}
解熱鎮痛消炎剤	100 (6 / 6)		
下剤	75.0 (3 / 4) ^{注1)}	洗剤・漂白剤	100 (4 / 4) ^{注3)}

注1) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、100 (3/3) であった。

注2) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、100 (5/5) であった。

注3) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、100 (3/3) であった。

3. トコンシロップを使用する上で、誤飲から処置までの時間について、海外の総説の中に誤飲90分以降では誤飲物質が腸に移行して有効性が期待できないという報告²⁾がある。一方、山下らは、トコンシロップの使用について、「胃内に薬・毒物が残っている約4時間以内であれば催吐させる意味がある」と報告³⁾しているが、胃内容物の排泄速度は食事の影響を受け、健常成人に硫酸バリウム顆粒を投与した場合、食事の内容により6～10時間を要して胃を通過したとの報告⁴⁾もある。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るので、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り、本剤を投与する場合には、誤飲

前の食事の有無、誤飲物質の種類等を確認して使用する必要があることから設定した。

2. 用法及び用量

年齢区分	用法及び用量
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ヵ月齢以上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。

< 設定理由 >

- 1 2. 承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、本剤を投与した1歳以上の小児等、成人46例中35例（76.1%）^{注1)}に30分以内に嘔吐が発現し、さらに、2例が、再投与準備中に嘔吐が出現している。また、1回の投与で嘔吐が発現せず、本剤を再投与した9症例中5例（55.6%）^{注2)}に嘔吐が発現した。一方、安全性の面からはいずれも重篤な副作用は認められなかった。USP DIのIPECAC⁵⁾の“Usual adult and adolescent dose”の項には、嘔吐が発現しない場合、20～30分後に再投与を行うとの記載があるが、本剤では、一定時間嘔吐を待ち、出来るだけ再投与を避ける目的から、本剤使用から再投与までの時間を30分と設定した。なお、再投与を行って、観察期間を過ぎても嘔吐が発現しない場合には、胃洗浄等によって本剤を回収する必要がある。

注1) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、41例中32例（78.0%）であった。

注2) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、6例中5例（83.3%）であった。

3. 承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾で6ヵ月齢以上1歳未満の乳児、29例中28例（96.6%）に45分以内に嘔吐が発現し、一方、安全性の面からは重篤な副作用は認められなかったので、本剤使用から他の処置施行までの観察期間を45分と設定した。なお、観察期間を過ぎても嘔吐が発現しない場合には、胃洗浄等によって本剤を回収する必要がある。

< 用法及び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、投与後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）

< 設定理由 >

4. 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）」を参照すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果⁶⁾

申請時まで実施した国内延べ8施設、総計75例^{注1)}を対象としたオープントライアル試験による嘔吐発現率は以下の通りである。

年齢	投与量*	嘔吐発現率
全体	-	93.3% (70 / 75) ^{注2)}
12歳以上	15mL	70.0% (7 / 10) ^{注3)}
1歳以上12歳未満	12mL	97.2% (35 / 36)
6ヵ月以上1歳未満	8mL	96.6% (28 / 29)

* 1歳以上の場合、初回投与後30分以内に嘔吐がない場合には、初回投与と同用法及び用量にて再投与を行った。なお、1歳未満の場合には再投与していない。

注1 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、総計70例であった。

注2 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、97.1% (68 / 70)であった。

注3 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、100.0% (5 / 5)であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾

健常成人男子を対象に、本剤5、10、15、20、25、30mLを、各群6例に単回経口投与した結果、5～20mLでは各群6例中5例に、25mL及び30mLでは6例中6例、全例に嘔吐が認められた。自覚所見として、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。生理学的検査では、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。また臨床検査では、変動が認められた項目も散見されたが、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、臨床上問題となる変化ではなかった。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2 比較試験

該当資料なし

3 安全性試験

該当資料なし

4 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当資料なし

2 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

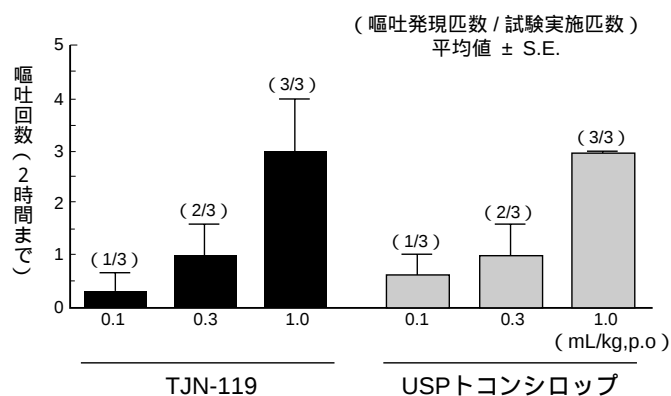
本剤の嘔吐発現には、5-HT₃受容体の関与が考えられる。

フェレットにおいて、本剤（0.5mL/kg、経口）及び本剤の有効成分であるセファエリン（0.5mg/kg、経口）又はエメチン（5.0mg/kg、経口）誘発嘔吐は、5-HT₃受容体拮抗薬のオンダンセトロン（0.5mg/kg、経口）の前処置により完全に抑制された⁷⁾。

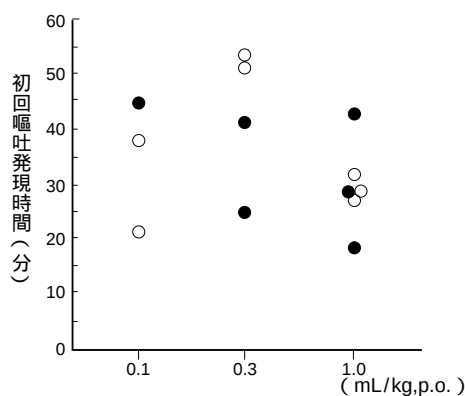
消化管粘膜が主たる作用部位と考えられるが、一方、血中に吸収されたトコンシロップの有効成分が直接中枢へ作用する経路も推測されている⁸⁾⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁰⁾

本剤（0.1, 0.3, 1.0mL/kg、経口）は、イヌにおいて用量依存的に催吐作用を示し、その強さは、USP（米国薬局方）トコンシロップ（0.1, 0.3, 1.0mL/kg、経口）と同程度であった。また、本剤による嘔吐の遷延はほとんど観察されなかった。



イヌにおける催吐作用
(USPトコンシロップとの比較)



●: TJN-119 ○: USPトコンシロップ

イヌにおける初回嘔吐発現時間
(USPトコンシロップとの比較)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

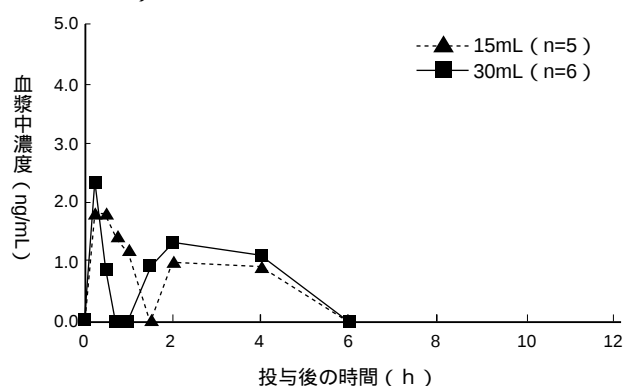
「1.(3)通常用量での血中濃度」を参照すること。

(3) 通常用量での血中濃度

単回投与時

健康成人男子に本剤を空腹時に経口投与したところ、有効成分であるセファエリン、エメチンの血漿中濃度は下図のような二峰性の推移を示した。なお、嘔吐の影響もあり、個々の被験者の血漿中濃度推移に用量相関性は認められなかった¹¹⁾。

1) セファエリン (HPLC-UV法)



健康成人男子に経口投与した際のセファエリンの血漿中濃度推移¹¹⁾
(平均値)

薬物動態パラメータ

投与群	AUC _{0-168h} ¹¹⁾ (ng・h/mL)	C _{max} ¹¹⁾ (ng/mL)	t _{max1} ¹²⁾ (h)	t _{max2} ¹²⁾ (h)	t _{1/2} ¹¹⁾ (h)
15mL(n=5)	10.0 ± 8.1	3.1 ± 2.0	0.5 ± 0.2	2.7 ± 1.2	8.9 ± 6.4
30mL(n=6)	7.0 ± 7.6	3.1 ± 3.8	0.6 ± 0.5	2.8 ± 1.1	2.6 ± 1.4

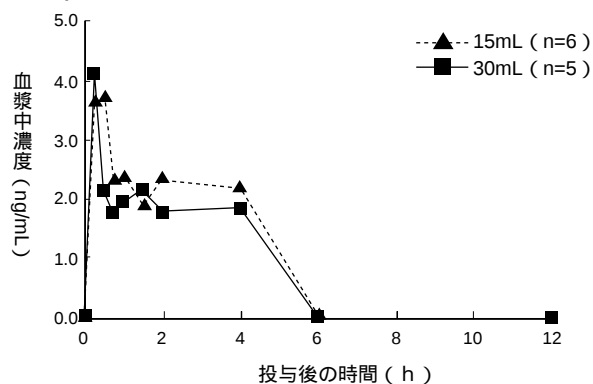
(平均値 ± S.D.)

パラメータは、算出可能な被験者の値を用いて算出した。t_{max}値は2峰性を示したため、それぞれについて記載した。

表中のC_{max}値に対するt_{max}値は、15mL投与群で0.8 ± 0.7h、30mL投与群で1.5 ± 1.5h (平均値 ± S.D.) であった¹¹⁾。

嘔吐物中のセファエリンの回収率は、15mL投与群 (6例中5例が嘔吐) で32.4 ± 26.4%、30mL投与 (全例嘔吐) で75.7 ± 14.1% (平均値 ± S.D.) であった¹²⁾。

2) エメチン (HPLC-UV法)



健康成人男子に経口投与した際のエメチンの血漿中濃度推移¹¹⁾
(平均値)

薬物動態パラメータ

投与群	AUC _{0-168h} ¹¹⁾ (ng・h/mL)	C _{max} ¹¹⁾ (ng/mL)	t _{max1} ¹²⁾ (h)	t _{max2} ¹²⁾ (h)	t _{1/2} ¹¹⁾ (h)
15mL(n=6)	14.0 ± 8.3	5.8 ± 2.6	0.4 ± 0.1	2.0 ± 1.2	15.5 ± 16.9
30mL(n=5)	13.8 ± 8.5	6.2 ± 4.4	0.6 ± 0.5	2.4 ± 1.1	10.0 ± 10.6

(平均値 ± S.D.)

パラメータは、算出可能な被験者の値を用いて算出した。t_{max}値は2峰性を示したため、それぞれについて記載した。

表中のC_{max}値に対するt_{max}値は、15mL投与群で0.7 ± 0.7h、30mL投与群で1.2 ± 1.6h (平均値 ± S.D.) であった¹¹⁾。

嘔吐物中のエメチンの回収率は、15 mL投与群 (6例中5例が嘔吐) で35.1 ± 28.6%、30 mL投与群 (全例嘔吐) で75.9 ± 14.1% (平均値 ± S.D.) であった¹²⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率¹²⁾

[参考]

1) セファエリン

ヒト血漿 : [³H]セファエリン1.56 ~ 100ng/mLにおいて、92.1 ~ 93.7% (*in vitro*)

2) エメチン

ヒト血漿 : [^3H]エメチン 0.39 ~ 100ng/mLにおいて、91.8 ~ 97.2% (*in vitro*)

3. 吸収

[参考]

吸収部位¹²⁾

1) セファエリン

ラット *in situ* loop法により、[^3H]セファエリン添加トコンシロップの吸収部位について検討した。投与後1時間における消化管内残存率から算出した[^3H]セファエリンの吸収率は、胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸でそれぞれ0%、13.0%、6.8%、26.0%及び4.8%であった。

2) エメチン

ラット *in situ* loop法により、[^3H]エメチン添加トコンシロップの吸収部位について検討した。投与後1時間における消化管内残存率から算出した[^3H]エメチンの吸収率は、胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸でそれぞれ6.5%、10.6%、15.4%、15.2%及び21.1%であった。

吸収率¹³⁾

1) セファエリン

[^3H]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、放射能は投与後48時間までにほぼ完全に排泄された。そのときの胆汁、尿及び糞中累積排泄率は、それぞれ57.5%、16.5%及び29.1%であった。従って吸収率は、胆汁及び尿中排泄率の合計74.0%と推計された。

2) エメチン

[^3H]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、放射能は投与後48時間までに胆汁、尿及び糞中にそれぞれ12.5%、9.4%及び34.1% 排泄された。この時点において消化管及び屍体に、それぞれ6.7%及び45.6%の放射能が残存していた。従って吸収率は、胆汁、尿中排泄率及び屍体中残存率の合計67.5%と推計された。

腸肝循環¹³⁾

1) セファエリン

[^3H]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、得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した後の尿及び胆汁中排泄率から算出した再吸収率は、投与後48時間までに12.1%であった。

2) エメチン

[^3H]エメチン添加トコンシロップをラットに経口投与し、得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した後の尿及び胆汁中排泄率から算出した再吸収率は、投与後48時間までに41.2%であった。

4 . 分布

[参考]

1)セファエリン

- ・[^3H]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、放射能は各組織に広く分布し、特に消化管及び肝臓は高い放射能濃度を示した。血漿中放射能濃度は投与後2時間に、各組織は投与後8時間または24時間に最高値に達した¹³⁾。投与後168時間には放射能濃度は減少し、この時点の組織残存率は0.6%であった¹²⁾。
- ・[^3H]セファエリン添加トコンシロップを幼若ラットに経口投与したとき、放射能は各組織に広く分布した。血漿中放射能濃度は投与後8時間に最高値に達し、大部分の組織では投与後24時間に最高値に達した。投与後336時間には全組織で放射能は減少し、この時点の組織残存率は2.9%であった¹²⁾。

2)エメチン

- ・[^3H]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、放射能は各組織に広く分布し、特に消化管及び肝臓は高い放射能濃度を示した。血漿中放射能濃度は投与後2時間に、消化管及び肝臓を含む大部分の組織では投与後8時間または24時間に最高値に達した。放射能濃度は、投与後168時間までに下垂体及び精巣を除く組織で低下したが、この時点において全ての組織で放射能が検出されており、組織残留性が高いことが示された¹³⁾。下垂体及び精巣は、投与後672時間までに放射能の減少が確認された。投与後672時間の組織残存率は1.3%であった¹²⁾。
- ・[^3H]エメチン添加トコンシロップを幼若ラットに経口投与したとき、放射能は各組織に広く分布した。血漿中放射能濃度は投与後168時間に最高値に達し、肝臓では投与後8時間に、その他の大部分の組織では投与後24時間または168時間に最高値に達した。投与後336時間においても全組織で放射能が検出され、この時点の組織残存率は43.5%であった¹²⁾。

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)胎児への移行性

該当資料なし

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

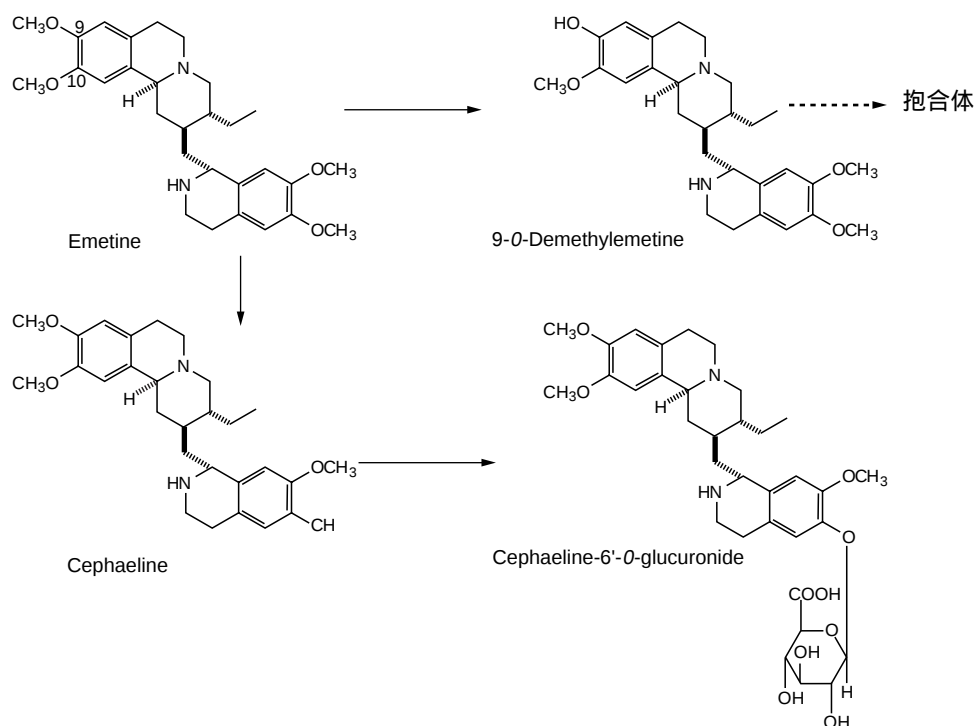
5．代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

[参考]

エメチン

ラットの主排泄経路である胆汁中の代謝物の構造から、エメチン及びセファエリンの代謝経路を図のように推定した¹⁴⁾。



また、ヒト肝ミクロゾームにおいて、エメチンからセファエリン、9-O-デメチルエメチン及び10-O-デメチルエメチンへの脱メチル化が確認された (*in vitro*)⁵⁾。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

[参考]

エメチン代謝に関与するCYP分子種：

ヒトバキュロウイルスCYP分子種発現系を用いた検討において、エメチンのセファエリン及び9-O-デメチルエメチンへの代謝にはCYP3A4及びCYP2D6が関与し、10-O-デメチルエメチンへの代謝にはCYP3A4が関与していることが示された (*in vitro*)⁵⁾。

[参考]

ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*阻害試験及びラットの組織内放射能分布試験 (肝臓中放射能濃度) より、臨床において本剤が肝チトクロームP-450を阻害し、相互作用を引き起こす可能性は低いものと考えられた¹⁵⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

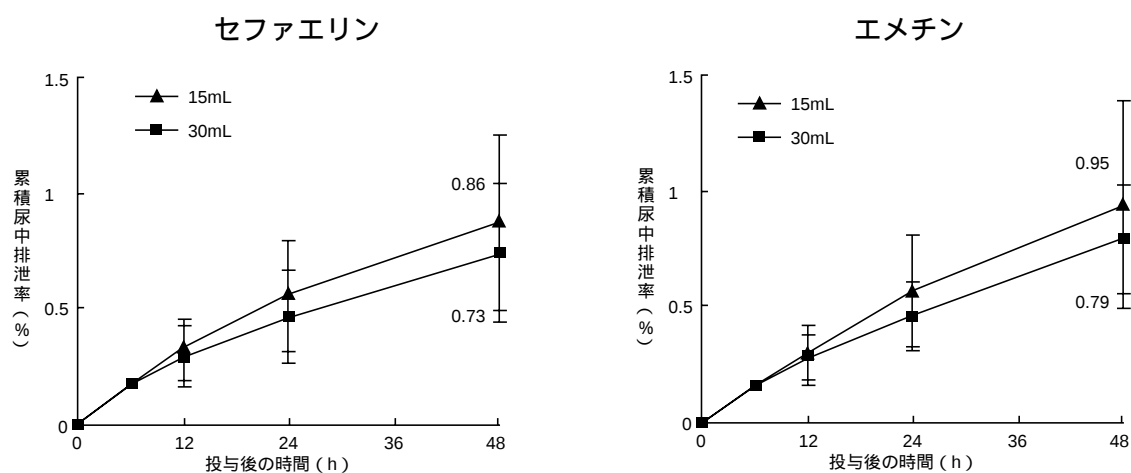
該当資料なし

6．排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度



健康成人男性にトコンシロップを投与した際のセファエリン及びエメチン累積尿中排泄率¹²⁾
(平均値 ± S.D., n=6)

投与後48時間までの尿中へのセファエリン及びエメチンの排泄率は、いずれも1.5%以下であった。しかし、両成分は投与後48時間以降も継続して排泄され、投与後168時間においてもほとんどの被験者の尿中に定量限界 (5ng/mL) を超えて検出された¹²⁾。最も尿中排泄が遅い被験者では投与後12週まで両成分が検出された¹¹⁾。

7．透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII．安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

【警 告】

次の患者には投与しないこと。

- 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。〕
- 2．ショックを起こしている患者〔誤嚥のおそれがある。〕

〔解説〕

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Medical considerations/Contraindications ”の項及びAHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Acute Poisoning ”の項の記載を参考に設定した。意識・嚥下反射の無い患者、ショックを起こしている患者では、誤嚥から誤嚥性肺炎を引き起こすおそれがあり、本剤を使用することはできない。

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。〕

〔解説〕

激しい嘔吐による消化管出血等での死亡例の海外報告¹⁷⁾により設定した。

（症例解説）

アマリリスを誤飲し、嘔吐を繰り返している1歳2ヵ月の女兒に、誤飲物質の排出目的でトコンシロップを投与したところ、2日後まで嘔吐が遷延し、胃出血を伴う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察された。

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。〕

〔解説〕

てんかんを合併している患者に本剤を使用すると、けいれん発作を誘発し、さらに、誤嚥を起こすおそれもある。また、喘息発作を起こしている患者では、誤嚥を起こすおそれがある。嘔吐反射に伴う消化管出血による死亡例の海外報告¹⁷⁾もあり、胃潰瘍等を合併する患者にも使用することはできない。なお、承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、安全性解析症例75例中1例がてんかんを合併していたが、けいれんの誘発はなかった。また、5例が喘息を合併していたが、本剤使用時に喘息発作はなく、誤嚥の報告もなかった。

5．重度の心疾患、出血性素因を有する患者

〔症状の悪化及び嘔吐による消化管出血のおそれがある。〕

〔解説〕

トコンシロップの海外における副作用報告¹⁸⁾に基づいて設定した。

6．6ヵ月齢未満の乳児〔嘔吐反射が十分に発達していない。〕

〔解説〕

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Usual pediatric dose ”の項には、「6ヵ月齢未満の乳児へのトコンシロップ投与は、医師の指示又は監督下で行うべき」との記載がある。しかし、6ヵ月

齢未満の乳児は嘔吐反射が十分でないことが知られ、また、承認時までには実施された国内の臨床試験¹⁾でも、6ヵ月齢未満の乳児への使用経験が無く、安全性が確認されていないことから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕

〔解説〕

制吐剤を服用している患者では、トコンシロップの作用が減弱し、嘔吐発現が抑制されるおそれがあるので、本剤を使用することはできない。

2. 強酸、アルカリ、農薬類又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。〕

〔解説〕

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Medical considerations/Contraindications ”の項、AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Acute Poisoning ”の項及びワシントン・マニュアル¹⁹⁾を参考に設定した。これらの物質は、誤嚥、又は上気道、消化管粘膜を刺激、損傷するおそれがあるので、本剤を使用することはできない。

3. 灯油、ガソリン、石油、重油、塗料シンナー又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

〔誤嚥性肺炎が発症することがある。〕

〔解説〕

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Medical considerations/Contraindications ”の項及びAHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Acute Poisoning ”の項を参考に設定した。これらの物質は、気道粘膜等を刺激、損傷し、また、誤嚥性肺炎を引き起こすおそれがあるので、本剤を使用することはできない。

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。〕

〔解説〕

小児救急マニュアル²⁰⁾の催吐の項を参考に設定した。本剤により鋭利な異物、突起のある異物を催吐させた場合、誤嚥又は上気道、消化管粘膜を刺激、損傷するおそれがあるので、本剤を使用することはできない。

5. 2種以上の催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤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。〕

〔解説〕

承認時までには実施された国内の臨床試験¹⁾で、催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤を2種以上、一度に誤飲した4症例中、3症例に嘔吐が発現しなかったため設定した。催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤には制吐作用があり、本剤の作用を減弱させたものと推測される。

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。]

[解説]

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Medical considerations/Contraindications ”の項及びAHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Acute Poisoning ”の項を参考に設定した。ストリキニーネ中毒の患者への使用はけいれんを引き起こすおそれがあるので、本剤を使用することはできない。

7. カルシウム拮抗剤又は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。]

[解説]

Clinical Management of POISONING AND DRUG OVERDOSE 3rd edition²¹⁾の“ Calcium Channel Blocker Poisoning/Decontamination ”の項、“ β-Adrenergic Blocker Toxicity /Gastrointestinal Decontamination ”の項及びワシントン・マニュアル¹⁹⁾の“ 救命救急医療/中毒/中毒物質各論/β-遮断薬及びカルシウム拮抗薬 ”の項を参考に設定した。

8. ジギタリス又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。]

[解説]

Clinical Management of POISONING AND DRUG OVERDOSE 3rd edition²¹⁾の“ Clonidine and Related Imidazole Derivatives/Decontamination and Prevention of Systematic Absorption ”の項及び急性中毒情報ファイル²²⁾の“ ジゴキシン、メチルジゴキシン ”の項を参考に設定した。

9. 乾燥剤（シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰）又は酸素系漂白剤（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。]

[解説]

急性中毒情報ファイル²²⁾の“ シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰、過炭酸ナトリウム及び過ホウ酸ナトリウム ”の項を参考に設定した。

10. コカイン、アンフェタミン又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。]

[解説]

ワシントン・マニュアル¹⁹⁾の“ 救命救急医療/中毒/中毒物質各論 ”の項、急性中毒情報ファイル²²⁾の“ コデイン、ジヒドロコデイン/塩酸コカイン/LSD ”の項及びメルクマニュアル第17版日本語版²³⁾“ 第23節 中毒/特定の毒物/麻薬 ”の項を参考に設定した。

11. 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

[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。]

[解説]

アマリリスはヒガンバナ科の植物で、アマリリスを誤飲し、嘔吐を繰り返している1歳2カ月の女兒に、誤飲物質の排出目的でトコンシロップを投与したところ、2日後まで嘔吐が遷延し、投与後48時間で死亡した報告¹⁷⁾があることから設定した。アマリリスにはトコンシロップのエメチンと似た催吐作用のある成分（lyophyllin）が含まれており、この症例の

場合、両成分が、相加又は相乗に作用し、激しい嘔吐が長時間遷延した結果、呼吸困難に陥り、死亡に至ったと推測されている。なお、国内では、ヒガンバナ科の植物であるスイセンの若芽を、ニラと間違え食した中毒事件が春先に多く発生するが、これらの患者にも本剤を使用することはできない。

3．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5．慎重投与内容とその理由

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。〕

〔解説〕

USP DIのIpecac⁵⁾の“ Medical considerations/Contraindications ”の項及びAHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Precautions and Considerations ”の項を参考に設定した。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、心疾患の患者への使用経験はない。

(2) 強心配糖体を服用している患者

〔房室ブロック、迷走神経活動が増強するおそれがある。〕

〔解説〕

AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Acute Poisoning ”の項を参考に設定した。トコンシロップは、高度の房室ブロックの危険性及び迷走神経活動増強の危険性を増大させるおそれがあるので、強心配糖体の急性過量投与後には、慎重に投与する必要がある。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、強心配糖体を服用している患者への使用経験はない。

(3) 6ヵ月齢以上1歳未満の乳児（「小児等への投与」の項参照）

〔解説〕

6ヵ月齢以上1歳未満の乳児は嘔吐反射が十分でなく、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（顔を横に向けた腹臥位等）を行うなどの注意が必要である。

(4) 血管に硬化性病変又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を誘発するおそれがある。〕

〔解説〕

AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Precautions and Considerations ”の項を参考に設定した。なお、本文献で参考とした症例は、脳血管障害を合併した患者で、トコンシロップを使用し、血圧の上昇により脳内出血を起こし死亡したという事例²⁴⁾である。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、血管に硬化性病変又はその他の病変がある患者への使用経験はない。

(5) 制吐作用のある薬剤又はセロトニン受容体拮抗作用のある薬剤を誤飲している患者
(「相互作用」の項参照)

[解説]

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が知られているので、誤飲物質を確認し、慎重に投与する必要がある。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、制吐作用のある薬剤又は5-HT受容体拮抗作用のある薬物の誤飲症例の6例中3例(50.0%)^{注)}に嘔吐が発現していない。

注) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、3例中3例(100.0%)であった。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

[解説]

誤飲物質の種類や量によっては、誤飲後の症状が急変することもあると考えられる。本剤を使用する場合には、症状の変化への対処についてもあらかじめ配慮しておく必要があることから設定した。

(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。

[解説]

「浸出液を飲んだ場合は中毒作用が強く、胃洗浄をすることが原則である。」との日本小児科学会こどもの生活環境改善委員会報告²⁵⁾を参考に設定した。タバコからのニコチンの溶出には時間がかかるが、浸出液を誤飲した場合には、短期間に中毒症状が出現するため、原則として、本剤の適用とはならない。

(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。

[解説]

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の考えから設定した。本剤は薬・毒物等の誤飲時に全ての患者に使用できるものではない。あくまで、胃内容物の除去を行うための1手段である。患者の状態及び誤飲薬・毒物の特徴を確認した上で、他の治療法と比較して最良と思われる方法を選択する必要がある。本剤投与により100%の患者で嘔吐が発現するわけではなく、承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、75例中5例(6.7%)^{注)}に嘔吐が発現していない。また、本剤の用法及び用量は、1歳以上の患者で1回投与後30分観察して、嘔吐がなければ再度同量を投与できることとしている(1歳未満の患者では1回のみ投与、45分観察)。このため、一部の患者では、最大で60分間近く嘔吐がない状態が続く可能性もある。この間、活性炭や経口解毒剤の投与ができなくなる(投与しても効果が減弱するおそれがある)。これらのことを十分承知した上で、本剤の使用を決定する必要がある。

注) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、70例中2例(2.9%)であった。

(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。

[解説]

本剤の投与後は患者の状態を慎重に観察する必要がある。嘔吐は1回とは限らず、トコンシロップ投与後の嘔吐は持続するとの海外報告¹⁸⁾もある。また、嘔吐が発現したからといって、誤飲薬・毒物が全て消化管から除去されたかどうかは不明であるので、薬・毒物の特徴を考慮の上、一定時間の観察が必要である。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。従って、吐物中の誤飲物質を確認するとともに、患者の状態によっては、入院させるなどして慎重な観察を行う必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

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
催眠鎮静剤、抗不安剤 及び精神神経用剤	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 （制吐作用又はセロトニン受容体拮抗作用を有する薬剤）	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。
ミルク又は乳製品	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。

[解説]

催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤

催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤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おそれがあるため注意が必要である。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤以外の誤飲患者の場合、66例中64例（97.0%）^{注1)}に嘔吐が発現し、嘔吐発現までに要した時間は、 20.8 ± 10.8 分（平均 $\pm$ S.D.）^{注2)}、最長50分であった。一方、催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤を誤飲した症例では、9例中6例（66.7%）^{注3)}と嘔吐発現率が低下し、また、嘔吐発現までに要した時間も、 27.8 ± 19.7 分（平均 $\pm$ S.D.）^{注4)}、最長60分と延長した。

注1) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、65例中63例（96.9%）であった。

注2) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、 20.7 ± 10.8 分（平均 $\pm$ S.D.）であった。

注3) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、5例中5例（100.0%）であった。

注4) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、 30.8 ± 19.7 分（平均 $\pm$ S.D.）であった。

制吐作用のある薬剤（制吐作用又はセロトニン受容体拮抗作用を有する薬剤）

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が知られている。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、制吐作用のある薬剤又は5-HT受容体拮抗作用のある薬物の誤飲症例の6例中3例（50.0%）^{注)}に嘔吐が発現していない。

注) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、3例中3例（100.0%）であった。

活性炭

トコンシロップと活性炭を併用した報告（海外）も見受けられるが、活性炭単独治療に比較して効果が高まるとの結論は得られていない。活性炭はトコンシロップ成分を吸着することから、作用が減弱するおそれがあり、併用すべきでないとするUSP DIのIPECAC⁵⁾の“Drug interactions and/or related problems”の項を参考に設定した。

炭酸飲料

USP DIのIPECAC⁵⁾の“Drug interactions and/or related problems”の項を参考に設定した。同項には、「トコンシロップと炭酸飲料を併用すると、「胃の膨張を引き起こすことから推奨されない。」との記載があるが、詳細は不明である。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、本剤と炭酸飲料を併用した患者の使用経験はない。

ミルク又は乳飲料

USP DIのIPECAC⁵⁾同項には、「トコンシロップと牛乳を併用すると「牛乳がトコンの有効性を低下させるとの報告がある」との記載があるが、詳細は不明である。承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、母乳を摂取（摂取量不明）した乳児及び幼児各1例、ミルク170mLを摂取した乳児1例の使用経験があるが、嘔吐は発現している。

8．副作用

(1) 副作用の概要

安全性評価対象症例数76例中22例（28.9%）^{注1)}に副作用が報告された（承認時）。承認後における使用成績調査（2002年12月～2004年8月）981例中61例（6.2%）に副作用が報告された。

注1) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、71例中19例（26.8%）であった。

1) 重大な副作用と初期症状

特になし

2) その他の副作用

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
	0.1～5%未満
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	顔面蒼白、傾眠、頭痛、CK（CPK）上昇 ^{注2)}

* 投与後2時間以上経過した後に発現した症状

注2) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、発現しなかった。

[解説]

使用成績調査における安全性解析対象症例は981例であり、副作用は61例（6.2%）に出現した。出現した主な副作用は、嘔吐25症例（2.6%）、蒼白22症例（2.2%）、下痢10症例（1.0%）、傾眠5症例（0.5%）であった。

米国中毒センターが実施したトコンシロップ服用患者146例（投与量15～30mL／回）に対する電話調査で、主な副作用は下痢13.0%、傾眠11.6%であったとする海外報告²⁶⁾がある。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
調査症例数	76	981	1,057
副作用等の発現症例数	22	61	83
副作用等の発現件数	26	84	110
副作用等の発現症例率	28.95%	6.22%	7.85%
副作用等の種類 ^{注1)}	副作用等の種類別発現症例又は件数率(%)		
心臓障害	-	1例 (0.10)	1例 (0.09)
*頻脈	-	1 (0.10)	1 (0.09)
胃腸障害	19例 (25.00)	38例 (3.87)	57例 (5.39)
*腹痛	-	1 (0.10)	1 (0.09)
下痢	9 (11.84)	10 (1.02)	19 (1.80)
*おくび	-	2 (0.20)	2 (0.19)
胃出血	-	1 (0.10)	1 (0.09)
吐血	1 (1.32)	1 (0.10)	2 (0.19)
軟便	2 (2.63)	1 (0.10)	3 (0.28)
悪心	3 (3.95)	2 (0.20)	5 (0.47)
嘔吐	6 (7.89)	25 (2.55)	31 (2.93)
全身障害および投与局所様態	-	1例 (0.10)	1例 (0.09)
*倦怠感	-	1 (0.10)	1 (0.09)
臨床検査	1例 (1.32)	2例 (0.20)	3例 (0.28)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.32)	-	1 (0.09)
*血圧上昇	-	1 (0.10)	1 (0.09)
*血中ケトン体増加	-	1 (0.10)	1 (0.09)
神経系障害	4例 (5.26)	8例 (0.82)	12例 (1.14)
*意識レベルの低下	-	1 (0.10)	1 (0.09)
*浮動性めまい	-	1 (0.10)	1 (0.09)
*よだれ	-	1 (0.10)	1 (0.09)
頭痛	1 (1.32)	1 (0.10)	2 (0.19)
傾眠	3 (3.95)	5 (0.51)	8 (0.76)
精神障害	-	2例 (0.20)	2例 (0.19)
*易興奮性	-	1 (0.10)	1 (0.09)
*不機嫌	-	1 (0.10)	1 (0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	2例 (0.20)	2例 (0.19)
*咳嗽	-	2 (0.20)	2 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	-	1例 (0.10)	1例 (0.09)
*多汗症	-	1 (0.10)	1 (0.09)
血管障害	-	23例 (2.34)	23例 (2.18)
*潮紅	-	1 (0.10)	1 (0.09)
蒼白	-	22 (2.24)	22 (2.08)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

注1) : 副作用・感染症の種類は、ICH国際医療用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.7.1に基づき記載した。

: 副作用等の発生症例数、それ以外は副作用等の発生件数を記載した。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

服用者の年齢別の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

	12歳以上	禁忌物質を誤飲した 症例を除いた頻度	1歳以上 12歳未満	6ヵ月齢以上 12歳未満
対象症例数	10 (100.0)	5 (100.0)	36 (100.0)	30 (100.0)
副作用発現症例数合計	5 (50.0)	2 (40.0)	8 (22.2)	9 (30.0)
下痢	1 (10.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	4 (13.3)
嘔吐の遷延	2 (20.0)	2 (40.0)	1 (2.8)	3 (10.0)
嘔気の遷延	2 (20.0)	2 (40.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
消化管出血(吐物中鮮血)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
傾眠	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (3.3)
頭痛	1 (10.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CK (CPK) 上昇	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() : %

要 因		症例数	副作用あり		
			症例数	件 数	発現症例率(%)
計		981	61	84	6.22
年齢	6ヵ月未満	3	0	0	0.00
	6ヵ月以上1歳未満	517	32	44	6.19
	1歳以上3歳未満	391	25	34	6.39
	3歳以上7歳未満	34	0	0	0.00
	7歳以上12歳未満	6	1	1	16.67
	12歳以上15歳未満	1	0	0	0.00
	15歳以上65歳未満	24	3	5	12.50
	65歳以上	5	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
誤飲物質注 ¹⁾	タバコ	762	48	63	6.30
	医薬品	139	9	14	6.47
	その他	84	4	7	4.76
誤飲から初回投与 までの経過時間	30分未満	191	11	18	5.76
	30分以上60分未満	387	26	36	6.72
	60分以上90分未満	217	13	17	5.99
	90分以上120分未満	89	5	5	5.62
	120分以上	79	4	5	5.06
	不明・未記載	18	2	3	11.11
嘔吐の有無	無	78	8	9	10.26
	有	903	53	75	5.87
	不明・未記載	0	0	0	-

注1) : 複数の物質を誤飲している症例があり、合計は981症例にならない

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特になし

9 . 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、高齢者に投与する場合には患者の状態を十分観察した上で慎重に投与すること。

[解説]

高齢者では一般に肝機能や腎機能等の生理機能が低下し、医薬品の副作用が発現しやすくなる事が考えられ、慎重に投与することが必要との考えから本項を設定した。なお、承認時まで実施された国内の臨床試験¹⁾では、高齢者への使用経験はない。

10 . 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。

[解説]

承認時まで実施された国内の臨床試験¹⁾では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

11 . 小児等への投与

(1) 6ヵ月齢以上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。

[解説]

USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Pediatrics ”の項を参考に設定した。6ヵ月齢以上1歳未満の乳児に関しては、嘔吐反射が十分でなく、大人に比べ吐物による誤嚥性肺炎の危険性が増大するので、顔を横に向けた腹臥位等の体位取り、嘔吐発作後の気道の確保等の適切な注意が必要である。

(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。

[解説]

AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Dosage and Administration ”の項を参考に設定した。本文献には、「小児等では優しくあやすことにより、より早期に催吐作用を誘発出来る。」との記載がある。

「 V . 治療に関する項目 2 .用法及び用量 」を参照すること。

12．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13．過量投与

該当資料なし

14．適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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	本剤を投与する前又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	本剤を投与する前又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。

[解説]

承認時までに実施された国内の臨床試験¹⁾では、75例中22例^{注)}が飲水せず、本剤のみを服用した全例に嘔吐が発現（100%）し、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。しかし、トコンシロップが催吐剤として広く使用されている米国では、催吐の促進と、薬を嫌がる小児に薬を飲ませる一般的方法として飲水させることが定着しており、USP DIのIPECAC⁵⁾の“ Dosage and Administration ”の項にも飲水を推奨する記載があることから、飲水させる場合の目安として設定した。なお、大量の飲水は、誤飲物質を胃から腸に押しやるおそれがあるとの報告¹⁹⁾もあるので、注意が必要である。

注) 禁忌物質を誤飲した症例を除外すると、70例中21例であった。

15 . 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。

[解説]

トコンシロップの長期連用により心機能障害が発生したという海外報告²⁷⁾²⁸⁾があることから設定した。

(2) 海外で、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。

[解説]

AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Adverse Effects ”の項を参考に設定した。なお、本文献で参考とした症例は、脳血管障害を合併した患者で、トコンシロップを使用し、血圧の上昇により脳内出血を起こし死亡した²⁴⁾という事例である。

(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。

[解説]

AHFS DIのIpecac Syrup¹⁶⁾の“ Adverse Effects ”の項及び文献報告¹⁸⁾²⁹⁾を参考に設定した。

(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)。

[解説]

非臨床試験の成績^{30)~33)}より設定した。ラット及びイヌの幼若動物で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。一方、本剤を服用し、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中濃度が高くなることが予測されるが、承認時まで実施された国内の臨床試験¹⁾で嘔吐が発現しなかった5例では、必ずしも副作用は発現せず、発現しても軽度であった。また、1983年から1996年の14年間で、米国において300万人の患者が治療用量のトコンシロップの投与を受け、死亡例がなかったとする報告³⁴⁾、適正に使用された場合には安全性上問題がないとする多数の論文を総括したPosition Statement報告³⁵⁾もあり、本剤の用法及び用量の範囲なら、ヒトでの安全性は担保できるものと考えられる。ラット及びイヌの幼若動物とヒトでの毒性学的感受性の差異は種差によるものと考えられるが、詳細は不明である。

(5) 本剤は、5 vol % 以下のアルコールを含む。

[解説]

本剤は小児等への使用が考えられ、一方、製剤中に5vol%以下のアルコールを含むため設定した。アルコールは、本剤流エキス製造工程では不可欠で、残留は避けられず、規格値を日局トコンシロップに合わせ、5vol%以下としているが、製造工程の理論値として、2vol% 以下の低アルコール製剤を供給している。

(参考)禁忌物質及び本剤が使用できる物質

具体的な誤飲物質と本剤の適応について、以下の参考資料をもとに整理した。

誤飲患者の状態は様々であり、誤飲物質が同一であっても、誤飲からの時間経過、誤飲量、同時に誤飲している物質、患者の既往歴、合併症のある患者の状態等により、治療法の選択は変わるので、本剤の投与が適当と判断される場合のみ使用すること。なお、判断に際しては、『トコンシロップ「ツムラ」の使用にあたって』（適正使用マニュアル）を参照すること。

参考資料

メルクマニュアル第17版日本語版、1999年；日経BP社

ワシントン・マニュアル第7版、1998年；メディカル・サイエンス・インターナショナル社

急性中毒情報ファイル第3版、1996年；広川書店

Clinical Management of POISONING AND DRUG OVERDOSE 3rd edition, 1998 ;
W. B. SAUNDERS COMPANY

1 本剤が禁忌であると報告されている物質

禁忌の記載	誤飲物質	具体例
1 制吐剤を服用している患者	嘔吐に対して適応をもつ薬剤	塩酸グラニセトロン、シサプリド等
2 強酸、アルカリ、農薬類 又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	酸 シュウ酸 アルカリ 農薬類 有機塩素剤 有機リン リン（黄リン又は白リン） ピレスロイド 腐食・刺激性物質	酢酸、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸 シュウ酸塩、インク消し アンモニア水、洗剤粉末、 水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、配水管・便器洗浄剤の一部 アルドリン、DDD、DDT、 ディルドリン アセフェート、ダイアジノン、 イソフェンフォス、マラチオン、 パラチオン他 殺鼠剤、ゴキブリ駆除剤 ビフェントリン、シフルトリン、 サイパーメトリン他 塩素系漂白剤、フェノール、 ホルムアルデヒド、ヨウ素

3 灯油、ガソリン、石油、重油、塗料シンナー又は洗淨液等の石油留出物を誤飲している可能性のある患者	石油蒸留物	アスファルト、ベンジン、ガソリン、灯油、シンナー、タール等
4 突起のある異物を飲んでいる患者	突起のある異物	一部の家庭用品等
5 2 種以上の催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤を一度に誤飲している患者	催眠鎮静剤 抗不安剤 精神神経用剤等	エスタゾラム、塩酸リルマザホン、クエン酸タンドスピロン アモキサピン、塩酸トラゾドン等
6 ストリキニーネ中毒の患者	ストリキニーネ	ストリキニーネ
7 カルシウム拮抗剤又はβ - 遮断剤を誤飲している患者	カルシウム拮抗剤 β - 遮断剤	アムロジピン、ニフェジピン等 プロプラノロール
8 ジギタリス又はクロニジンを誤飲している患者	ジギタリス クロニジン	ジギタリス クロニジン
9 乾燥剤（シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰）又は酸素系漂白剤（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	乾燥剤 酸素系漂白剤	シリカゲル、塩化カルシウム、生石灰 過炭酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム（入れ歯洗淨剤等）
10 コカイン、アンフェタミン又は麻薬を誤飲している患者	コカイン アンフェタミン 麻薬	コカイン アンフェタミン コデイン、ヘロイン等
11 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	ヒガンバナ科の植物	アマリリス等

2 本剤が使用できると報告されている物質

誤飲物質	
アスピリン	ビスマス化合物
アセトアニリド	フェニトイン
アセトアミノフェン	フェニルプロパノールアミン
アミノフィリン カフェイン、テオフィリン	フェノチアジン クロルプロマジン、トリフロペラジン他
アレスリン 蚊取り線香、蚊取り用マット	フッ化物 フッ化アンモニウム、殺鼠剤、ゴキブリ駆除剤、フッ化ナトリウム、可溶性フッ化物全般
グルテチミド	ベラドンナ アトロピン、ヒヨスチアミン、スコポラミン、ダツラ
経口血糖降下剤	ベンゾジアゼピン クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルラゼパム
抗ヒスタミン剤	ホウ酸塩 ホウ酸
臭化物	抱水クロラール
タバコ	浴用剤 バスソルト（粉末）、イオウ製剤
タリウム塩	リチウム塩
鉄 第一鉄塩、第二鉄塩、硫酸第一鉄等	NSAID イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等
パラアルデヒド	きのこ、魚毒、貝類
バルビツール酸塩 アモバルビタール、メプロバメート、ペントバルビタール、フェノバルビタール	

IX. 非臨床試験に関する項目

非臨床試験はいずれもトコン流エキスをを用いて実施した。文中及び表中の括弧内数字はトコンシロップ「ツムラ」量に換算した値を示す。

1. 一般薬理³⁶⁾

試験項目	動物種	例数	用量(mL/kg)	試験結果
一般症状及び行動に対する作用 一般症状観察 (Irwin 法)	マウス	6	0.0175(0.25) 0.0525(0.75) 0.175(2.5)	影響なし
中枢神経系に対する作用 自発運動量	マウス	10		影響なし
ヘキソバルビタール誘発麻酔作用 (協力及び拮抗作用)	マウス	10		影響なし
ペンテトラゾール誘発痙攣 (拮抗作用)	マウス	10	0.0175(0.25)	影響なし
(協力作用)	マウス	10	0.0525(0.75) 0.175(2.5)	0.175(2.5)mL/kgで間 代性痙攣発現数の減 少傾向
電撃誘発痙攣(協力及び拮抗作用)	マウス	10		影響なし
痛覚 (Haffner 法)	マウス	10		影響なし
体温	ラット	10		影響なし
自律神経系及び平滑筋に対する作用 摘出回腸 (<i>in vitro</i>)	モルモット	6	濃度(g/mL) 7×10 ⁻⁹ (7×10 ⁻⁷) 7×10 ⁻⁸ (7×10 ⁻⁶) 7×10 ⁻⁷ (7×10 ⁻⁵) 7×10 ⁻⁶ (7×10 ⁻⁴)	影響なし 影響なし 影響なし 影響なし 影響なし
アセチルコリン相互作用				
ヒスタミン相互作用				
塩化バリウム相互作用				
セロトニン相互作用				
ニコチン相互作用				
呼吸・循環器系に対する作用 呼吸運動、血圧、心拍数、大腿動脈 血流量及び心電図	麻酔犬	3	0.0175(0.25) 0.0525(0.75) 0.175(2.5)	0.175(2.5)mL/kg投与 群で大腿動脈血流量が 全例減少を示し、3例中 1例では呼吸数、心拍数 及び血流量の増加が認 められた。
消化器系に対する作用 胃腸管内輸送能	マウス	10	0.0175(0.25) 0.0525(0.75) 0.175(2.5)	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		影響なし

水及び電解質代謝 尿量、尿中電解質(Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)	ラット	10	0.0175(0.25) 0.0525(0.75) 0.175(2.5)	0.175(2.5)mL/kg投与群で6時間蓄尿量に有意な減少、電解質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	0.0175(0.25) 0.0525(0.75) 0.175(2.5)	影響なし
まとめ トコン流エキスについて、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて一般薬理を検討した。呼吸・循環器系に対して、麻酔犬の十二指腸内投与で0.175(2.5)mL/kg 投与群で大腿動脈血流量の減少が認められ、さらに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。消化器系に対して、0.0525(0.75)mL/kg 以上の投与群で胃腸管内輸送能が軽度の運動亢進を示した。水及び電解質代謝に対して、ラットの経口投与の結果、0.175(2.5)mL/kg 投与群で尿量減少が認められた。その他の試験項目に対しては特記すべき影響を及ぼさなかった。				

(): トコンシロップ「ツムラ」量に換算

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性別	概略の致死量 (mL/kg)	毒性徴候
SD 系ラット ³⁰⁾	経口	雌雄	0.51(7.29)	軟便、下痢、粘液便等の消化器障害に起因すると思われる削瘦、全身状態の悪化と消化管の出血が認められた。
幼若 SD 系ラット ³¹⁾	経口	雌雄	0.10(1.43)	死亡例では、投与直後から自発運動の減少、削瘦が認められた。
ビーグル ³²⁾	経口	雄	0.3(4.29)	嘔吐、粘液便、自発運動の減少及び流涎がみられた。
幼若ビーグル ³³⁾	経口	雄	0.3(4.29)	嘔吐、粘液便、流涎、振戦、血便、食欲低下または自発運動の減少がみられた。

(): トコンシロップ「ツムラ」量に換算

(2) 反復投与毒性試験

- ・SD系ラットの雌雄に0.000625(0.089)、0.0125(0.179)、0.025(0.357)、0.05(0.714)、0.1(1.429)mL/kg/日を4週間経口投与した。その結果、0.1(1.429)mL/kg/日投与群で死亡例が認められた。0.05(0.714) mL/kg/日投与群では軽度の紅涙及び流涎が散発的に認められたのみであり、0.025(0.357) mL/kg/日以下の投与群では異常は認められなかった。0.1(1.429)mL/kg/日投与群では流涎、軟便、下痢、粘液便、血便、粘血便、紅涙、立毛、鼻周囲及び下腹部の汚れ、鎮静、消瘦を認め、鎮静及び消瘦は投与回数の増加に伴って症状が重篤となった。回復期間中は顕著な異常を認めなかった。また、雌雄とも用量依存的な体重増加抑制あるいは体重減少を認め、0.1(1.429)mL/kg/日投与群では有意であった。雄において、用量依存的な尿量の増加と尿比重の低下が認められた。雌雄において、血小板及び白血球数の増加、総蛋白、総コレステロールの低下が認められた。無毒性量は、0.025(0.3579)mL/kg/日と推定された³⁷⁾。
- ・幼若SD系ラットの雌雄に0.0003(0.004)、0.001(0.014)、0.003(0.043)mL/kg/日を4週間経口投与した結果、毒性学的に意味のある変化は認められなかった。無毒性量は、0.003(0.043)mL/kg/日以上と推定された³⁸⁾。
- ・ビーグル犬の雌雄に0.001(0.014)、0.003(0.043)、0.01(0.143)mL/kg/日を4週間経口投与した結果、毒性学的に意味のある変化は認められなかった。無毒性量は、0.01(0.143) mL/kg/日以上と推定された³⁹⁾。
- ・幼若ビーグル犬の雌雄に0.001(0.014)、0.003(0.043)、0.01(0.143)mL/kg/日を4週間経口投与した結果、毒性学的に意味のある変化は認められなかった。無毒性量は、0.01(0.143) mL/kg/日以上と推定された⁴⁰⁾。

() : トコンシロップ「ツムラ」量に換算

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性⁴¹⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験を実施し、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった。

X．取扱い上の注意等に関する項目

1．有効期間又は使用期限

使用期限：3年

設定根拠：長期保存による安定性試験成績から

2．貯法・保存条件

保存条件：遮光して保存する。

容 器：気密容器

3．薬剤取扱い上の注意点

特になし

4．承認条件

特になし

5．包装

30mL×3本

6．同一成分・同効薬

特になし

7．国際誕生年月日

平成12年12月12日

8．製造・輸入承認年月日及び承認番号

平成12年12月12日

承認番号：21200AMZ00640000

9．薬価基準収載年月日

平成14年8月30日

10．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：平成20年6月17日

内 容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12．再審査期間

平成12年12月12日～平成16年12月11日

13．長期投与の可否

該当しない

本剤は、長期投与されることはない（「Ⅴ.治療に関する項目 2.用法及び用量」の項参照）。

14．厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2392001Q1029

15．保険給付上の注意

特になし

XI . 文献

1 . 引用文献

- 1) 株式会社ツムラ社内資料
- 2) Bond, G. R. Ann. Emerg. Med. 1993, 22(9) p.1403.
- 3) 山下 衛. 救急医学. 1986, 10(2) p.219.
- 4) 前川英幸・他. 薬剤学. 1970, 30(2) p.102.
- 5) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) I. 1999, p.1759.
- 6) 山下 衛・他. Prog. Med. 2002, 22(10) p.2405.
- 7) Hasegawa, M. et al. Jpn. J. Pharmacol. 2002, 89, p.113.
- 8) Borison, H. L. et al. Pharmacological Reviews. 1953, 5, p.193.
- 9) Weaver, J. E. et al. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1969, 14, p.214.
- 10) 株式会社ツムラ社内資料
- 11) Asano, T. et al. J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. 2001, 757(2) p.197.
- 12) 株式会社ツムラ社内資料
- 13) Asano, T. et al. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2002, 27(1) p.17.
- 14) Asano, T. et al. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2002, 27(1) p.29.
- 15) Asano, T. et al. Biol. Pharm. Bull. 2001, 24(6) p.678.
- 16) AHFS(American Hospital Formulary Service) Drug Information. 1998, p.2404.
- 17) Robertson, W. O. Veterinary and Human Toxicology. 1979, 21, p.87.
- 18) Knight, K. M. et al. South. Med. J. 1987, 80(6) p.786.
- 19) 高久史麿・他監訳. 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, p.270.
- 20) 西村昂三. 小児救急マニュアル. 医薬ジャーナル社, 1995, p.38.
- 21) Haddad, L. M. et al. ed. Clinical Management of POISONING AND DRUG OVERDOSE. 3rd edition, W. B. SAUNDERS COMPANY, 1998, p.1029.
- 22) 吉村正一郎・他編著. 急性中毒情報ファイル. 第3版, 広川書店, 1996, p.279.
- 23) BEERS, M. H. et al. ed. メルクマニュアル. 第17版 日本語版, 日経BP社, 1999, p.2613.
- 24) Klein-Schwartz, W. et al. Annals of Emergency Medicine. 1984, 13(12) p.1152.
- 25) 日本小児科学会こどもの生活環境改善委員会. 日本小児科学会雑誌. 1998, 102(5) p.613.
- 26) Czajka, P. A. et al. PEDIATRICS. 1985, 75(6) p.1101.
- 27) Adler, A. G. et al. J. Amer. Med. Assoc. 1980, 243(19) p.1927.
- 28) Dresser, L. P. et al. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992, 55, p.560.
- 29) Andersen, J. M. et al. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997, 24(5) p.612.
- 30) 蟹谷昌尚・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.891.
- 31) 大森正士・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.905.
- 32) 鮫島秀暢・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.915.
- 33) 鮫島秀暢・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.927.
- 34) Litovitz, T. L. et al. Am. J. Emerg. Med. 1997, 15(5) p.447.

35) American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Clinical Toxicology. 1997, 35(7) p.699.

36) 株式会社ツムラ社内資料

37) 蟹谷昌尚・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.937.

38) 大森正士・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.971.

39) 鮫島秀暢・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.993.

40) 鮫島秀暢・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.1027.

41) 窪庭晴男・他. 薬理と治療. 1999, 27(6) p.1055.

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

米国、カナダ、オーストラリア、英国、フランスで催吐剤として使用されている。

米国ではOTCとして購入可能である。

XIII. 備考

