

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2008に準拠して作成

下行性疼痛抑制系賦活型
疼痛治療剤 (非オピオイド、非シクロオキシゲナーゼ阻害)

ノイトロピン®錠4単位

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤

Neurotropin® tab. 4N.U.



剤形	錠剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量 1錠中	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 4.0 ノイトロピン単位含有
一般名	和名：ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 洋名：An Extract from Inflamed Cutaneous Tissue of Rabbits Inoculated with Vaccinia Virus
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年 3月 14日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2008年 6月 20日 (販売名変更による) 発売年月日：1988年 7月 25日
開発・製造販売・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：日本臓器製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本臓器製薬 くすりの相談窓口 TEL：06-6233-6085 土・日・祝日を除く 9:00~17:00 FAX：06-6233-6087 電子メール： okusuri@nippon-zoki.co.jp 日本臓器製薬 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-zoki.co.jp/di/index.html

本インタビューフォームは2013年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。

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。

画面ではカラーですが、白黒印刷されたときの視認性に配慮しています。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（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）として位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、1998年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、2008年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識をもつことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

つづき

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、2009 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供を強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して使用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼しても良いこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことのできない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

2008 年 9 月

目次

I. 概要に関する項目		VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	30
II. 名称に関する項目		3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	30
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	30
5. 化学名 (命名法)	2	8. 副作用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	34
7. CAS 登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
III. 有効成分に関する項目		11. 小児等への投与	34
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	34
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	34
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	35
IV. 製剤に関する項目		16. その他	35
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	4	1. 安全性薬理試験	36
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	39
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	41
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	6	2. 有効期間又は使用期限	41
7. 溶出性	6	3. 貯法・保存条件	41
8. 生物学的試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	5. 承認条件等	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	6. 包装	41
11. 力価	6	7. 容器の材質	41
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 同一成分・同効薬	41
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	9. 国際誕生年月日	41
14. その他	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
V. 治療に関する項目		11. 薬価基準収載年月日	42
1. 効能又は効果	7	12. 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	42
2. 用法及び用量	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
3. 臨床成績	8	14. 再審査期間	42
VI. 薬効薬理に関する項目		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19	16. 各種コード	42
2. 薬理作用	19	17. 保険給付上の注意	42
VII. 薬物動態に関する項目		XI. 文献	
1. 血中濃度の推移・測定法	28	1. 引用文献	43
2. 薬物速度論的パラメータ	28	XII. 参考資料	
3. 吸収	28	1. 外国での発売状況・動向	45
4. 分布	28		
5. 代謝	28		
6. 排泄	29		
7. 透析等による除去率	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、弊社が 1949 年に創製・開発したノイロトロピン®注射液が腰痛症・頸肩腕症候群等の慢性疼痛領域において繁用されている状況に鑑み、患者さんの通院負担軽減並びにコンプライアンス向上などを目的として経口剤にしたものであり 1987 年に承認された。本剤は、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症組織から抽出・分離した鎮痛作用などを有する非たん白性の活性成分を製剤化したものである。

本剤は、1987 年に腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症の効能・効果で製造承認された後、6 年間の再審査期間中に 18,140 例の使用成績調査を実施し、1993 年 12 月に再審査申請を行った結果、1995 年 3 月に承認拒否事由を定めた薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

その後、本剤の脊柱管狭窄症・椎間板ヘルニアに伴うしびれ・放散痛・冷感などの神経症状改善効果や、ノイロトロピン®注射液による SMON 後遺症状に伴う痛み・しびれ感などの異常知覚改善効果などに着目し、代表的な神経障害性疼痛疾患である帯状疱疹後神経痛への本剤の効能追加を図り、1999 年に国内で最初の新規効能・効果として承認され、2008 年 3 月 14 日に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(2000 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)により、販売名の代替新規承認を受けた。

2013 年 7 月に、帯状疱疹後神経痛の効能・効果に関連する使用上の注意である「帯状疱疹後神経痛に用いる場合は、帯状疱疹発症後 6 ヶ月以上経過した患者を対象とすること。(帯状疱疹発症後 6 ヶ月未満の患者に対する効果は検証されていない。)」が全面削除となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1 本剤は、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出した非たん白性の生理活性物質を含有する錠剤である。
- 2 本剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤やオピオイドと異なり、プロスタグランジン産生系やオピオイド系に作用せず、正常動物を用いた鎮痛評価系よりも痛覚過敏モデルである SART (反復寒冷)ストレス負荷動物や神経障害性疼痛モデルである CCI (慢性絞扼性神経損傷)ラット及び SNL (脊髄神経結紮)マウスで優れた鎮痛効果を示すという特性を有する。
- 3 本剤の鎮痛作用機序は、中枢性鎮痛機構である下行性疼痛抑制系神経の活性化作用、侵害刺激局所における発痛物質ブラジキニンの遊離抑制作用、末梢循環改善作用が考えられる。
- 4 代表的な神経障害性疼痛疾患である帯状疱疹後神経痛に対する効能・効果が国内で最初に認められると同時に、腰痛症・頸肩腕症候群などの整形外科領域の効能・効果を有する。
- 5 消化器潰瘍・胃穿孔などの消化管障害、心筋梗塞・脳卒中などの心血管系血栓塞栓性事象、腎障害、喘息発作などの重篤な副作用は認められていない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノイロトロピン[®]錠 4 単位

(2) 洋名

Neurotropin[®] tab. 4 N.U.

(3) 名称の由来

本剤は神経親和性 (neurotropic)を有することから命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

(2) 洋名 (命名法)

An Extract from Inflamed Cutaneous Tissue of Rabbits Inoculated with Vaccinia Virus

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

本剤の原薬はワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から得られた非たん白性の抽出液であり、単一で有効な成分は同定されていない。

4. 分子式及び分子量

3.と同じ

5. 化学名 (命名法)

3.と同じ

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：なし

記号番号：NT (治験番号)

7. CAS 登録番号

57657-35-9、150316-23-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに辛い。

pH：7.0～8.0

本剤の原薬は動物組織からの抽出液であるため、以下の該当資料なし。

(2) 溶解性

(3) 吸湿性

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

本剤は、ワクシニアウイルスを接種した家兎炎症皮膚からの活性成分抽出工程から製剤化工程まで一貫して製造している。原薬であるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は暗室・冷所下の条件下で34日間安定である。

3. 有効成分の確認試験法

- 液体クロマトグラフ法による [アミノ酸]
- 紫外可視吸光度測定法による [紫外外部吸収物質]
- 呈色反応法による [リン]
- 液体クロマトグラフ法による [核酸塩基]
- *In vitro* 試験法による [カリクレイン様物質産生阻害活性]

4. 有効成分の定量法

マウスの飼育温度を昼間は1時間ごとに室温と低温に変化させ、夜間は低温で飼育する[SART ストレス(注)]と、4日目以降から正常マウスと比較して安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛みに対する感受性が上昇する。この痛覚過敏動物であるSART ストレスマウスを用いてランダル・セリット変法(尾圧法)により試験を行い、鎮痛効力をもって規定している。

(注) SART ストレス：20 ページ「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照。

IV. 製剤に関する項目


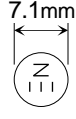


1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：錠剤。フィルムコーティング錠

色調：うすいだいだい色

形状

販売名	製剤写真			外形		
	表	裏	側面	表	裏	側面
ノイトロピン® 錠 4 単位	 <p>実寸大</p>			 <p>7.1mm</p> <p>実寸大</p>		 <p>3.5mm</p> <p>重量 156mg</p>

(2) 製剤の物性

日局一般試験法・崩壊試験法「即放性製剤の適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項」により試験を行ったところ、いずれの試料も 4～11 分で崩壊し、崩壊試験法に適合した。

崩壊試験実測値

ロット No	1	2	3	4	5
1 回目	4～8 分	6～9 分	6～9 分	6～11 分	6～10 分
2 回目	5～9 分	6～9 分	6～9 分	6～9 分	7～10 分
3 回目	5～9 分	6～10 分	6～10 分	5～9 分	6～9 分

(3) 識別コード

Z111

錠剤に刻印、PTP・個装箱に記載。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 4.0 ノイトロピン単位 (NU) を含有する。

(2) 添加物

黄色 5 号アルミニウムレーキ、その他 8 成分。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本剤はフィルムコーティングを施しているため、粉碎混合は避けること。

PTP 包装から錠剤を取り出し無包装状態で高温多湿下に放置すると、特異な成分臭を発生することがあるので、自動分包機を使用する際には注意すること。

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果		
長期保存	室温	4年 3箇月	アルミ袋入 PTP + 紙箱	変化なし		
				90日	40℃/40%RH	変化なし
					40℃/75%RH	
					40℃/83%RH	
					50℃	
	60℃	硬度のわずかな低下				
	光	30日		200 lx	変化なし	
				1,000 lx		
				太陽光 約 10 万 lx/h		
	苛酷	40℃/40%RH 40℃/75%RH 40℃/83%RH		90日	アルミ袋から 取り出した PTP	変化なし
90日			色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。吸湿[乾燥減量 5% (注 1)]及び硬度のわずかな低下。			
			変化なし			
光		30日	200 lx	色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。 色調が 10 日で退色。吸湿(乾燥減量 4%)及び硬度のわずかな低下。		
			1,000 lx			
			太陽光 約 10 万 lx/h			
温湿度		90日	PTP から 取り出した 裸錠	変化なし		
				色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。吸湿(乾燥減量 5~6%)及び硬度のわずかな低下。		
				変化なし		
				色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。		
光	30日	PTP から 取り出した 裸錠	色調が 10 日で退色。吸湿(乾燥減量 4%)及び硬度のわずかな低下。			
			変化なし			
			色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。			
			色調が 10 日で退色。吸湿(乾燥減量 4%)及び硬度のわずかな低下。			
粉碎後の安定性	40℃/50%RH	14日	粉碎後 薬包紙 で包む (注 2)	におい：5~6 日目よりわずかににおい、7~14 日目にかけて少しにおう。湿度依存的。 吸湿性：湿度 82%及び 91%では 6~7 日目より 14 日目にかけて、わずかに吸湿。 力 価：いずれも変化なし。		
	40℃/61%RH					
	40℃/75%RH					
	40℃/82%RH					
	40℃/91%RH					

(注 1) 錠剤を乾燥させて水分を完全に除去したとき、錠剤重量の乾燥前重量に対する減少率。

(注 2) 本剤とバレイショデンプンを 1 : 5 の割合で粉碎・混合し、硫酸紙製の薬包紙に包んで保存。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

本剤の有効成分が未詳であることから構造式等が明らかでなく、当該試験は実施していない。

8. 生物学的試験法

下記「IV-10 製剤中の有効成分の定量法」を参照。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 液体クロマトグラフ法による [アミノ酸]
- 紫外可視吸光度測定法による [紫外外部吸収物質]
- 液体クロマトグラフ法による [核酸塩基]
- *In vitro* 試験法による [カリクレイン様物質産生阻害活性]

10. 製剤中の有効成分の定量法

マウスの飼育温度を昼間は 1 時間ごとに室温と低温に変化させ、夜間は低温で飼育する [SART ストレス(注)]と、4 日目以降から正常マウスと比較して安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛みに対する感受性が上昇する。この痛覚過敏動物である SART ストレスマウスを用いてランダル・セリット変法 (尾圧法)により試験を行い、鎮痛効力をもって規定している。

(注) SART ストレス : 20 ページ「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照。

11. 力価

ノイロトロピン単位 (注 1)は、上記定量法により、SART ストレスマウス(注 2)における鎮痛効力をノイロトロピン標準品と比較して算出する。

(注 1) ノイロトロピン単位 : 「V 治療に関する項目」、「VI 薬効薬理に関する項目」、「VII 薬物動態に関する項目」及び「IX 非臨床試験に関する項目」では「NU」と略記。

(注 2) SART ストレス : 20 ページ「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照。

12. 混入する可能性のある夾雑物^{きょうざつ}

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

PTP : 塩化ビニル、アルミ箔

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症

2. 用法及び用量

通常、成人には1日4錠を朝夕2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する

<用法・用量に関連する使用上の注意>

帯状疱疹後神経痛に対しては、4週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を続けないよう注意すること。

<解説>

本剤の帯状疱疹後神経痛に対する臨床試験では、投与開始後2週間及び4週間でその効果を観察した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

効力を裏付ける第Ⅲ相二重盲検試験¹⁻⁶⁾の他、第Ⅰ相反復投与試験、第Ⅱ相用量探索試験⁷⁾及びノイロトロピン注射剤との安全性及び効力比較試験⁸⁾を実施している。

区分	試験内容	対象疾患等	有効性	安全性	ノイロトロピンの1日投与量	投与期間	参照ページ	文献
第Ⅰ相	反復投与試験	健常人男性	—	◎	8~32 単位×2	2 週間		
第Ⅱ相	用量探索的試験	腰痛症患者	◎	◎	4~12 単位×2	2 週間	9	7)
	注射剤との比較	腰痛症	◎	◎	8 単位×2	2 週間	12	8)
第Ⅲ相	プラセボとの比較	帯状疱疹後神経痛	◎	◎	8 単位×2	4 週間	10	1)
	プラセボとの比較	腰痛症	◎	◎	8 単位×2	2 週間	10	2)
	プラセボとの比較 基礎薬イブプロフェン。	腰痛症	◎	◎	8 単位×2	2 週間	11	3)
	プラセボとの比較	頸肩腕症候群	◎	◎	8 単位×2	3 週間	13	4)
	ケトプロフェンとの比較	腰痛症・頸肩腕症候群	◎	◎	8 単位×2	2 週間	14	5)
	インドメタシンとの比較	肩関節周囲炎・変形性関節症	◎	◎	8 単位×2	4 週間	15	6)
	長期投与試験	慢性疼痛	—	◎	8 単位×2	平均 430 日	17	9)
	使用成績調査	適応疾患他	◎	◎			18	

◎: 評価対象。—: 評価対象外。

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験7編を含む国内で実施された24編の臨床試験報告の概要は下記の通りであった。

疾患名	有効以上
帯状疱疹後神経痛	40% (n=101)
腰痛症	56% (n=617)
頸肩腕症候群	51% (n=242)
肩関節周囲炎	40% (n= 55)
変形性関節症	51% (n= 69)

参考 二重盲検比較試験(有用率)

疾患名	ノイロトロピン 投与群	プラセボ 投与群	ケトプロフェン 投与群	検定(注1)	文献
带状疱疹後神経痛	40% (n=101)	17% (n=104)	—	P<0.01 χ^2 検定	1)
腰痛症	51% (n=59)	31% (n=61)	—	P<0.05 χ^2 検定	2)
腰痛性疾患(注2) 基礎薬: イブプロフェン	57% (n=101)	40% (n=100)	—	P<0.05 Fisher's 検定	3)
頸肩腕症候群	52% (n=84)	30% (n=80)	—	P<0.01 χ^2 検定	4)
腰痛症 頸肩腕症候群	52% (n=125)	34% (n=122)	44% (n=117)	P<0.05 χ^2 検定	5)

(注1)ノイロトロピン群とプラセボ群の比較

(注2)イブプロフェンを基礎薬とした腰痛性疾患に対する本剤の臨床検討において、併用群はイブプロフェン単独群よりも有意に優れた効果が認められ、安全性には差が認められなかった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

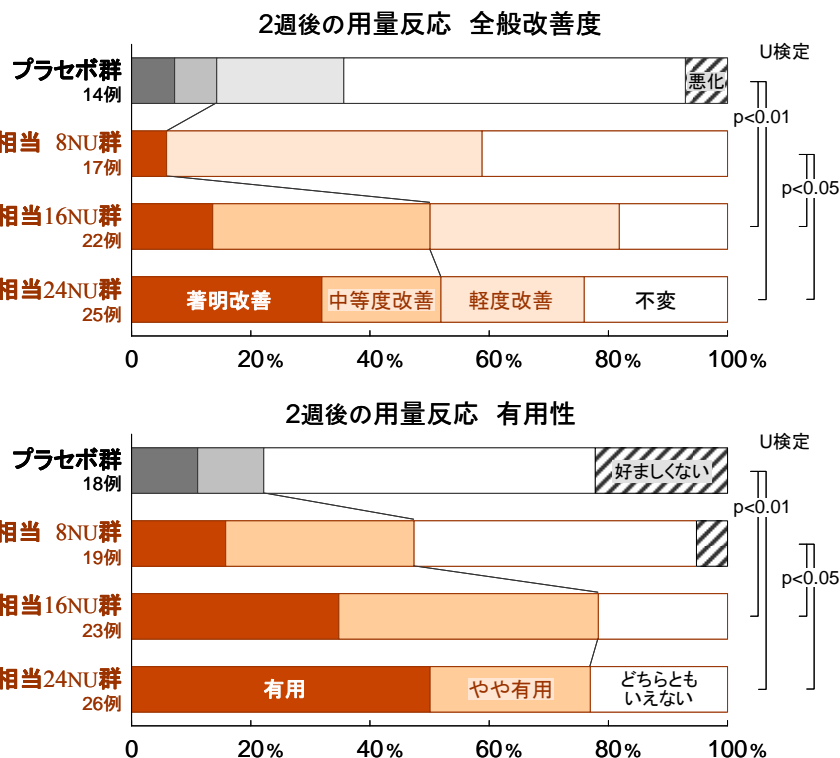
該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁷⁾

腰痛症患者を対象に、1日2錠相当8NU (NU: ノイロトロピン単位)、4錠相当16NU、6錠相当24NU [いずれも朝夕・分2。(注)] 及びプラセボの4群で、用法・用量を単盲検試験により検討した。

全般改善度及び有用性において、1週後では4錠相当16NU群及び6錠相当24NU群がプラセボ群より有意に優れ、2週後ではプラセボ群及び2錠相当8NU群に比して4錠相当16NU群及び6錠相当24NU群とも有意な改善効果が認められ、両群間に差がみられなかった。

(注)本剤の承認された用法・用量は「通常、成人には1日4錠16NUを朝夕2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。 7ページ「V-2 用法及び用量」を参照。



(5) 検証的試験

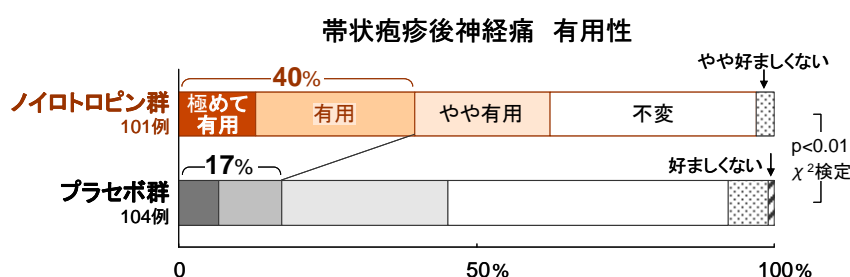
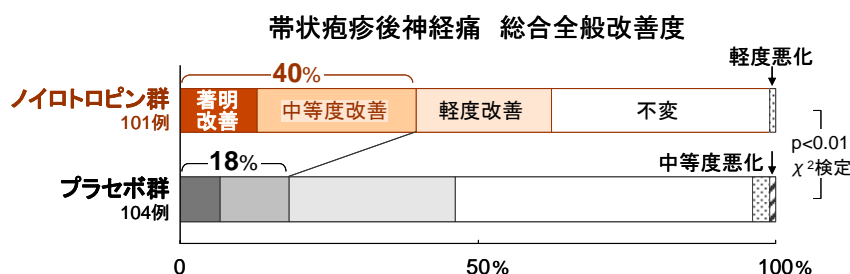
1) 無作為化並行用量反応試験：該当資料なし

2) 比較試験

① 帯状疱疹後神経痛：プラセボとの比較¹⁾

帯状疱疹痛発症後6ヵ月以上を経過し、症状が固定化した難治性の患者を対象にプラセボとの二重盲検比較試験を実施した。

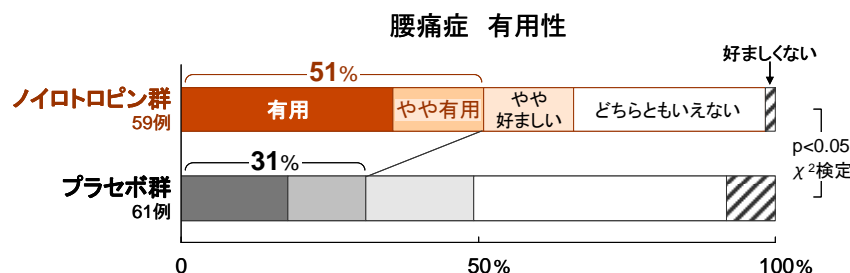
用法・用量は1日4錠(分2)で、4週間投与した。総合全般改善度において、ノイロトロピン群では中等度改善以上が40%であり、プラセボ群の18%に比し有意な改善効果が認められた。副作用の発現例はノイロトロピン群111例中9例(8%)、プラセボ群117例中16例(14%)であり、安全性の評価では両群間に差がなかった。ノイロトロピン群では有用以上が40%であり、プラセボ群の17%に比し有意な有用性が認められた。



② 腰痛症：プラセボとの比較²⁾

腰痛症患者を対象に、プラセボとの二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は、筋・筋膜性腰痛症80例(67%)、変形性脊椎症23例(19%)、重複12例(10%)、その他5例(4%)であった。

用法・用量はいずれも1日4錠(分2)で、2週間投与した。ノイロトロピン群ではやや有用以上が51%であり、プラセボ群の31%に比し有意な有用性が認められた。副作用の発現例はノイロトロピン群59例中3例(5%)、プラセボ群62例中2例(3%)あり、安全性の評価では両群間に差がなかった。



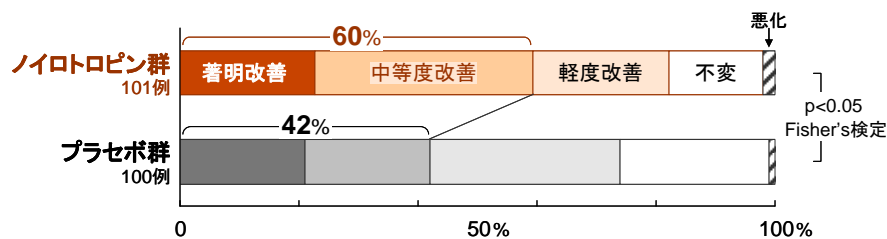
③腰痛症：基礎薬イブプロフェン³⁾

腰痛症患者を対象に、イブプロフェンを基礎薬剤としてプラセボとの二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は重複例を含め、筋・筋膜性腰痛症 84 例 (42%)、変形性脊椎症 71 例 (35%)、椎間板ヘルニア 37 例 (18%)、^{すべ}腰椎^{すべ}こり症 10 例 (5%)、腰椎分離症 7 例 (3%)、靭帯関節包性腰痛症 4 例 (2%)であった。

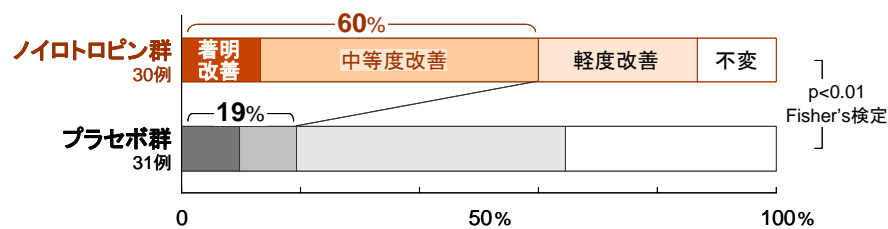
用法・用量は 1 日 4 錠 (分 2) で、2 週間投与した。また、基礎薬としてイブプロフェン 100mg 錠を 1 日 6 錠 (分 3)、ノイロトロピン群及びプラセボ群とも投与した。

全般改善度において、ノイロトロピン群では中等度改善以上が 60%であり、プラセボ群の 42%に比し有意な改善効果が認められた。罹病期間 4 カ月以上の中等症の症例における層別解析でも、ノイロトロピン群では同様の改善率が認められた。症状別には、放散痛に対して有意な改善効果が認められた。

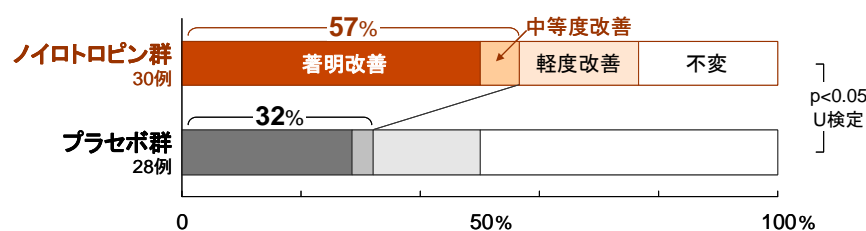
両群ともイブプロフェンを基礎薬に置いた腰痛症 全般改善度



層別解析: 罹病期間4カ月以上の中等症の症例
両群ともイブプロフェンを基礎薬に置いた腰痛症 全般改善度



両群ともイブプロフェンを基礎薬に置いた腰痛症に伴う
放散痛 改善度

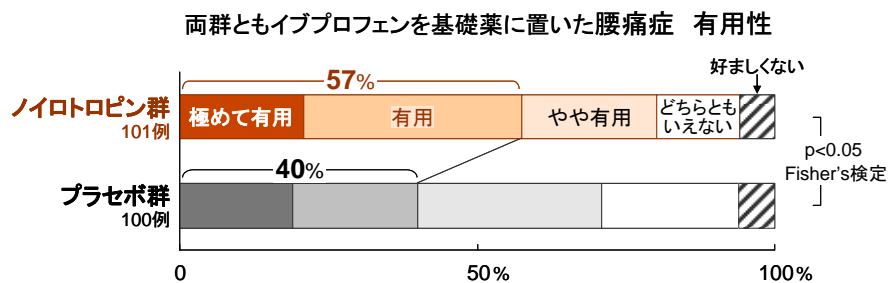


副作用の発現例はノイロトロピン群 101 例中 9 例 (9%)、プラセボ群 100 例中 13 例 (13%)であり、安全性の評価では両群間に差がなかった。

副作用の詳細

群 (例数)		ノイロトロピン群 101 例 ノイロトロピン + イブプロフェン				プラセボ群 100 例 プラセボ + イブプロフェン			
		計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
重症度									
副作用発現例数		9 例	8 例	1 例		13 例	9 例	3 例	1 例
副作用発現件数		17 件	15 件	2 件		26 件	19 件	4 件	3 件
副作用の症状	胃痛	1 件	1 件			5 件	3 件	1 件	1 件
	胃部不快感	6 件	6 件			11 件	9 件	1 件	1 件
	悪心・嘔吐	2 件	2 件			3 件	2 件		1 件
	食欲不振	1 件	1 件			4 件	4 件		
	腹部膨満感	1 件		1 件					
	下痢	3 件	2 件	1 件					
	口内炎・舌炎	1 件	1 件			1 件		1 件	
	頭重感	1 件	1 件						
	めまい	1 件	1 件						
	耳鳴り					1 件	1 件		
	発疹					1 件		1 件	

ノイロトロピン群では有用以上が 57%であり、プラセボ群の 40%に比し有意な有用性が認められた。本剤と作用機序が異なる非ステロイド性消炎鎮痛剤イブプロフェンとの併用による有用性が示唆された。



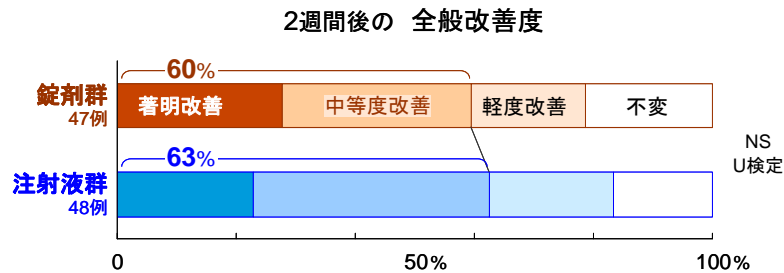
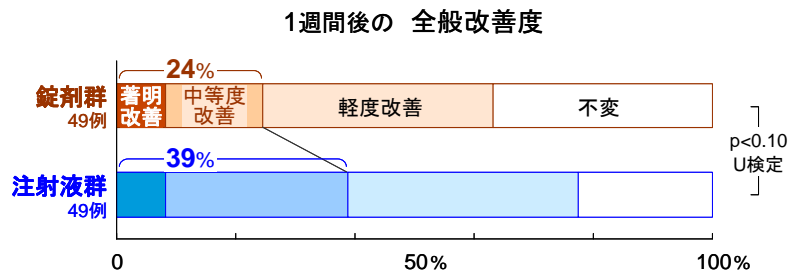
④腰痛症：ノイロトロピン注射液 3.6 単位との比較⁷⁾

筋・筋膜性腰痛症を主とし、変形性脊椎症による腰痛及びオステオポロシスも一部含む腰痛症患者を対象に、本剤 (錠剤群)とノイロトロピン注射液 3.6 単位 (注射液群)との二重盲検比較試験を実施した。試験期間中は、本剤の効果判定に影響を及ぼすと考えられるステロイド剤、筋弛緩剤、消炎鎮痛剤、マイナートランキライザーなどの併用は一切行わないこととした。

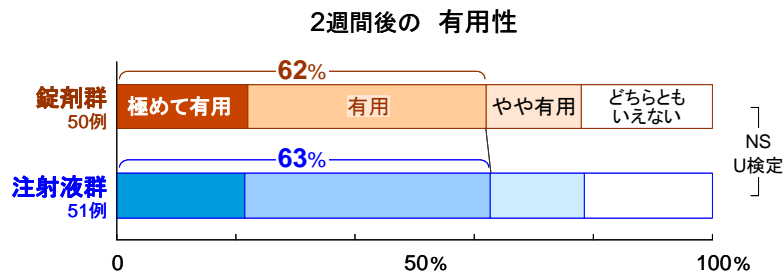
用法・用量は、本剤では 1 日 4 錠 (分 2)を 2 週間経口投与、ノイロトロピン注射液 3.6 単位では 1 回 2 管(注)、週 3 回を 2 週間静脈内投与した。全般改善度において、錠剤群では中等度改善以上が 1 週間後で 24%、2 週間後で 60%であり、いずれも注射液群との間に差が認められなかった。両群における副作用は、錠剤の実薬群では副作用例がなく、注射液の実薬群で中等度の全身違和感が 1 例、錠剤のプラセボ及び注射液のプラセボによるとされるものが各 2 例みられたが、安全性の評価では両群間に差がなかった (U 検定)。

(注)ノイロトロピン注射液 3.6 単位の承認された用法・用量は下記の通りである。

腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、じんま疹）に伴うそう痒、アレルギー性鼻炎
通常成人 1 日 1 回ノイロトロピン単位として、3.6 単位（1 管）を静脈内、筋肉内又は皮下 に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
スモン（SMON）後遺症状の冷感・異常知覚・痛み
通常成人 1 日 1 回ノイロトロピン単位として、7.2 単位（2 管）を静脈内に注射する。



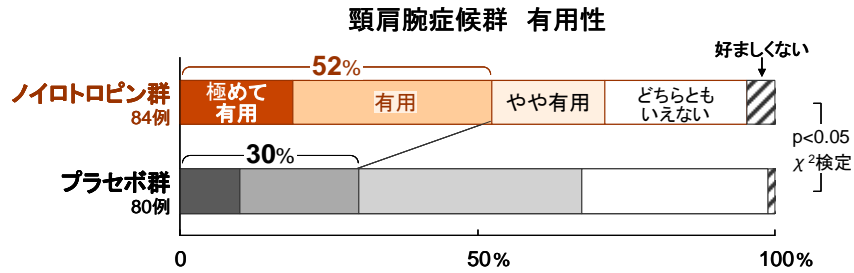
2 週間後の有用性において、有用以上が錠剤群では 62%、注射液群では 63%であり、両群間に差が認められなかった。



⑤頸肩腕症候群：プラセボとの比較⁴⁾

頸肩腕症候群患者を対象に、プラセボとの二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は重複例も含め、頸部脊椎症 59 例 (36%)、頸肩腕症候群 53 例 (32%)、頸部挫傷 15 例 (9%)、頸部痛 11 例 (7%)、肩関節痛 7 例 (4%)、頸部脊椎症性神経根症 5 例 (3%)、肩甲間部痛 5 例 (3%)、その他 12 例 (7%)であった。

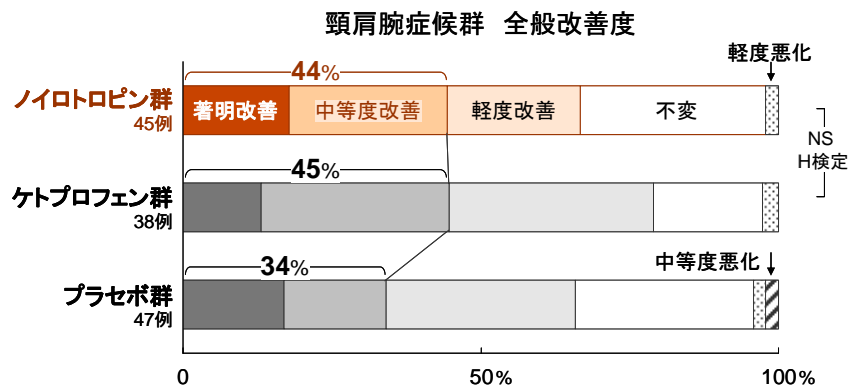
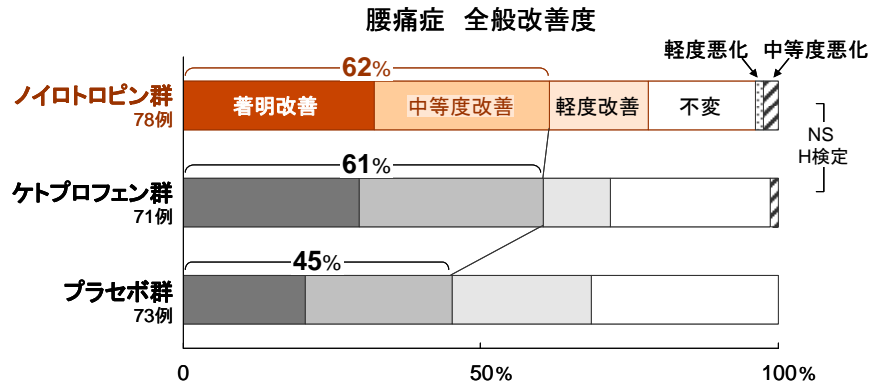
用法・用量はいずれも 1 日 4 錠 (分 2) で、3 週間投与した。ノイロトロピン群では、有用以上が 52%であり、プラセボ群の 30%に比し有意な有用性が認められた。安全性の評価では、両群間に差がなかった。

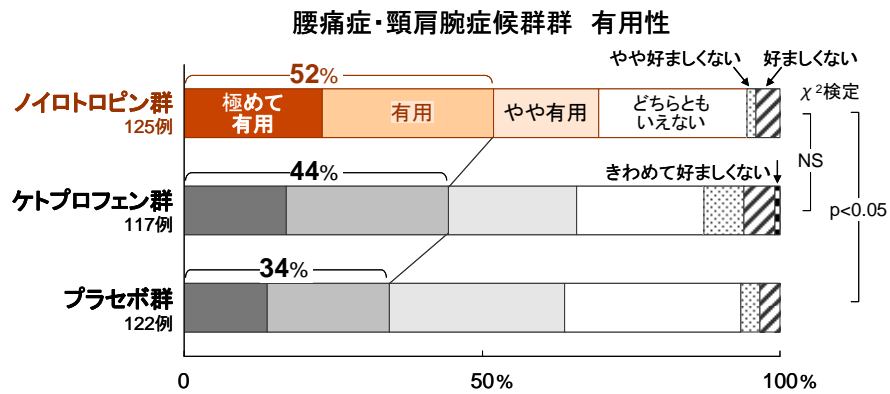


⑥腰痛症・頸肩腕症候群：ケトプロフェン及びプラセボとの3群比較⁵⁾

腰痛症、頸肩腕症候群患者を対象に、本剤、ケトプロフェン及びプラセボとの3群比較による二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は、腰痛症では腰痛症114例(46%)、変形性脊椎症57例(23%)、椎間板ヘルニア41例(16%)、脊椎分離・^{すべ}り症16例(6%)、腰部脊柱管狭窄症14例(6%)、その他7例(3%)、頸肩腕症候群では頸肩腕症候群87例(53%)、頸椎骨軟骨症63例(39%)、その他13例(8%)であった。

用法・用量は、本剤では1日4錠(分2)、標準薬のケトプロフェンでは50mgカプセルを1日3カプセル(分3)、2週間投与した。腰痛症及び頸肩腕症候群の全般改善度及び有用性とも、ケトプロフェン群との間に差が認められなかった。副作用の発現例はノイロトロピン群138例中13例(9%)、プラセボ群139例中13例(9%)であり、安全性の評価ではプラセボ群との間に差がなかった。

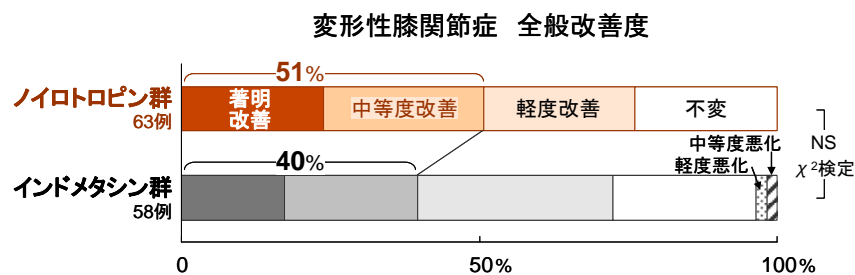
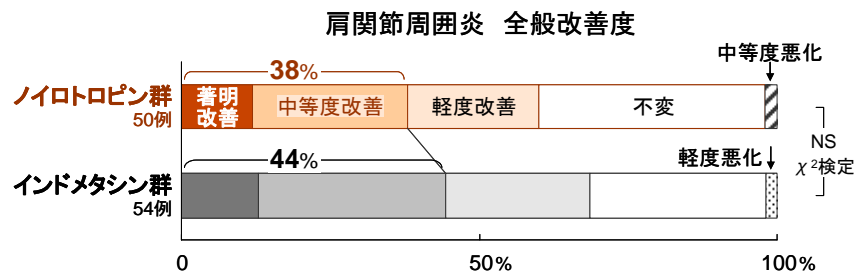




⑦肩関節周囲炎・変形性膝関節症：インドメタシンとの比較⁶⁾

肩関節周囲炎、変形性膝関節症患者を対象に、本剤とインドメタシンとの二重盲検比較試験を実施した。

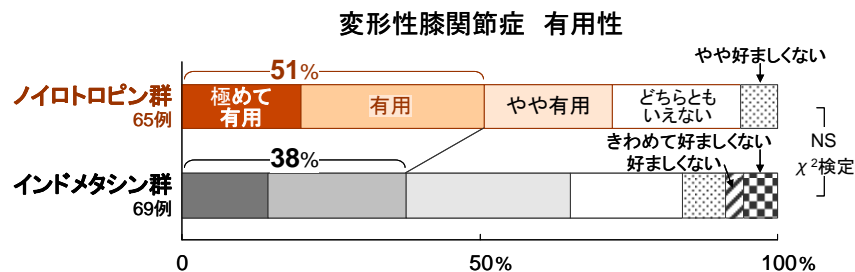
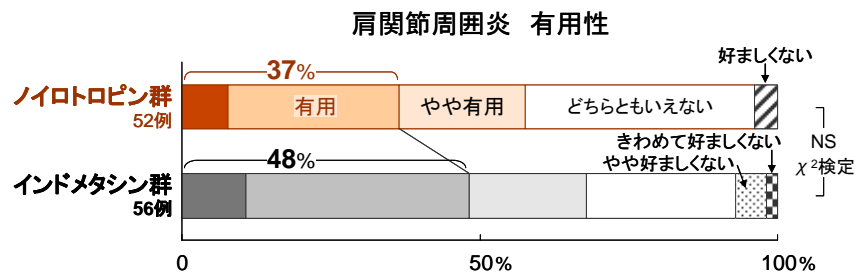
用法・用量は、本剤では1日4錠(分2)、インドメタシンでは1日25mgカプセルを3カプセル(分3)、4週間投与した。全般改善度において、ノイロトロピン群では中等度改善以上が肩関節周囲炎で38%、変形性膝関節症で51%であり、両疾患群ともインドメタシン群との間に差が認められなかった。両疾患群における副作用の発現例はノイロトロピン群125例中10例(8%)、インドメタシン群127例中21例(16.5%)であり、安全性の評価では両群間に差がなかった(χ^2 検定)。



副作用の詳細

群	ノイトロピン群				インドメタシン群			
総症例数	125 例				127 例			
副作用中止例数	4 例 3.2%				8 例 6.3%			
副作用発現例数	10 例 8.0%				21 例 16.5%			
症状の程度	なし	軽度	中等度	重篤	なし	軽度	中等度	重篤
消化器症状	117 例	4 例	3 例	1 例	112 例	7 例	6 例	2 例
胃部不快感		3 件	2 件	1 件		5 件	5 件	2 件
食欲不振		4 件	2 件			4 件	3 件	
消化不良		1 件	1 件				2 件	
胃痛・腹痛		2 件	1 件	1 件		6 件	2 件	1 件
悪心・嘔吐		4 件		1 件		3 件	2 件	1 件
下痢・軟便		2 件	1 件			1 件	2 件	
口内炎						1 件	1 件	
精神・神経症状	125 例	—	—	—	122 例	2 例	2 例	1 例
頭痛・頭重感						3 件	1 件	
めまい						3 件	1 件	
ふらつき感						2 件	1 件	1 件
その他	123 例	2 例	—	—	120 例	6 例	—	1 例
発疹						4 件		
浮腫		1 件				3 件		
黒色便								1 件
下肢しびれ感		1 件						

有用性において、有用以上がノイトロピン群では肩関節周囲炎で37%、変形性膝関節症で51%であり、両疾患群ともインドメタシン群との間に差が認められなかった。



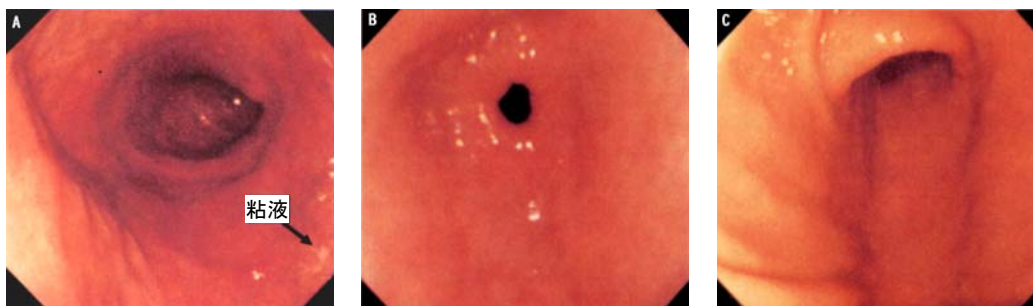
3) 安全性試験

長期投与試験⁹⁾

腰痛症、変形性関節症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、坐骨神経痛などの慢性疼痛を主訴とする 12 例 (1 例は変形性脊椎症と変形性関節症を合併) を対象に、本剤の胃・十二指腸粘膜に対する影響を小林・水島の grading score に基づいて内視鏡を用いて評価した。

用法・用量は 1 日 4 錠 (分 2) で、平均 430 日 (23~1825 日) 投与した。原則として、試験開始前からの併用薬はそのまま継続投与し、胃・十二指腸粘膜障害の恐れのある薬剤並びに消化性潰瘍治療剤は併用しなかった。なお、原則として温泉療法を併用した。

胃粘膜病変及び十二指腸粘膜病変において、本剤投与 12 症例の全例ともびらん・出血もみられず、いずれも grade 0 の評価であった。



A 65歳 女性, 70日投与
grade 0: びらん・出血なし

B 68歳 女性, 52日投与
grade 0: びらん・出血なし

C 78歳 女性, 386日投与
grade 0: びらん・出血なし

小林・水島の grading score

胃病変	十二指腸病変
grade 0 = びらん・出血なし	grade 0 = びらん・出血なし
grade 1 = びらん・出血が胃内の1 areaに限局して2個以下	grade 1 = びらん・出血1~2個以下
grade 2 = びらん・出血が胃内の1 areaに限局して3~5個以下	grade 2 = びらん・出血3~5個以下
grade 3 = びらん・出血が胃内の2 areaにわたるもの、または1 areaでは限局して6個以上のびらんがみられても胃全体では10個をこえないもの	grade 3 = びらん・出血6個以上
grade 4 = びらん・出血が胃内の3 areaにわたるもの、または胃全体に広がり、多数みられるもの	grade 4 = 十二指腸潰瘍
grade 5 = 胃潰瘍	

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

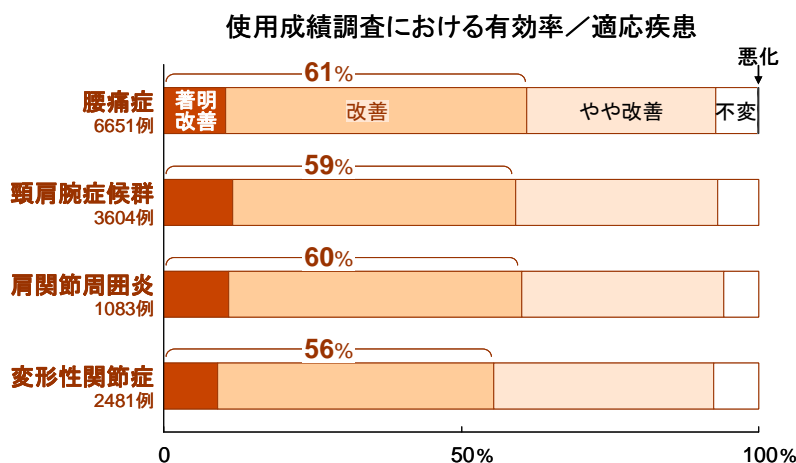
(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

再審査期間中の1987年10月2日から1992年10月1日の使用成績調査において、18,140例について有効性及び安全性を評価した。調査当時の使用理由内訳は適応疾患13,902例、帯状疱疹後神経痛等の適応外疾患4,238例であった(注)。

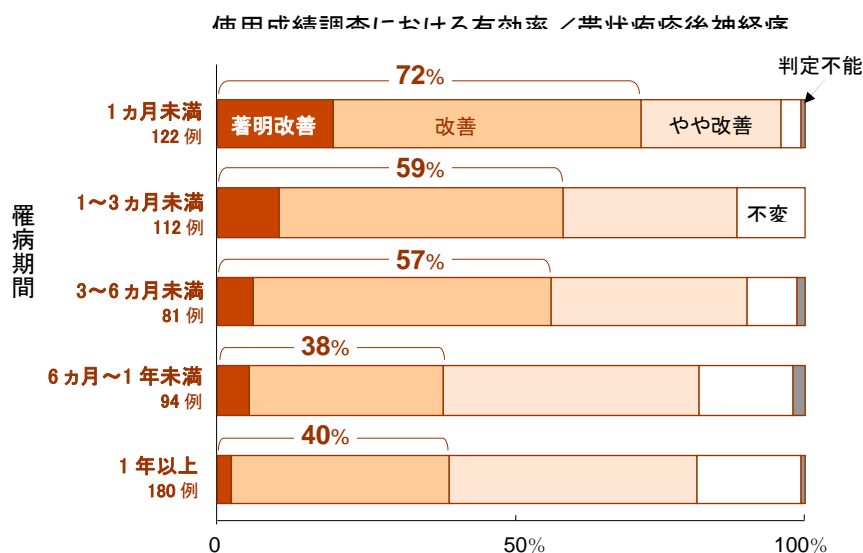
①使用成績調査における適応疾患の有効性

腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎・変形性関節症において、判定不能を除外した13,819例を対象に集計した結果、改善以上の有効率は56～61%であった。



②使用成績調査における帯状疱疹後神経痛の有効性(注)

調査時、適応外疾患である帯状疱疹後神経痛589例において、罹病期間別に集計した結果、改善以上の有効率は38～72%であった。



③副作用

重篤な副作用は認められなかった。副作用の詳細は31ページ「Ⅷ-8 副作用」を参照。

(注) 帯状疱疹後神経痛の効能・効果が1999年に追加承認される以前の使用成績調査である。

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

承認条件なし

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

該当しない。本剤はその有効成分が未詳であるため、構造式等が明らかとなっていない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤やオピオイドと異なり、プロスタグランジン産生系やオピオイド系に作用せず、正常動物を用いた鎮痛薬評価系よりも痛覚過敏モデルとされる SART(反復寒冷)ストレス負荷動物、CCI(慢性絞扼性神経損傷)ラットや SNL(脊髄神経結紮)マウスに対して優れた効果を示す。本剤の鎮痛作用機序として、中枢性鎮痛機構である**下行性疼痛抑制系神経**の活性化作用、侵害刺激局所における発痛物質であるブラジキニンの遊離抑制作用や末梢循環改善作用等が考えられる。

下行性疼痛抑制系神経の解説

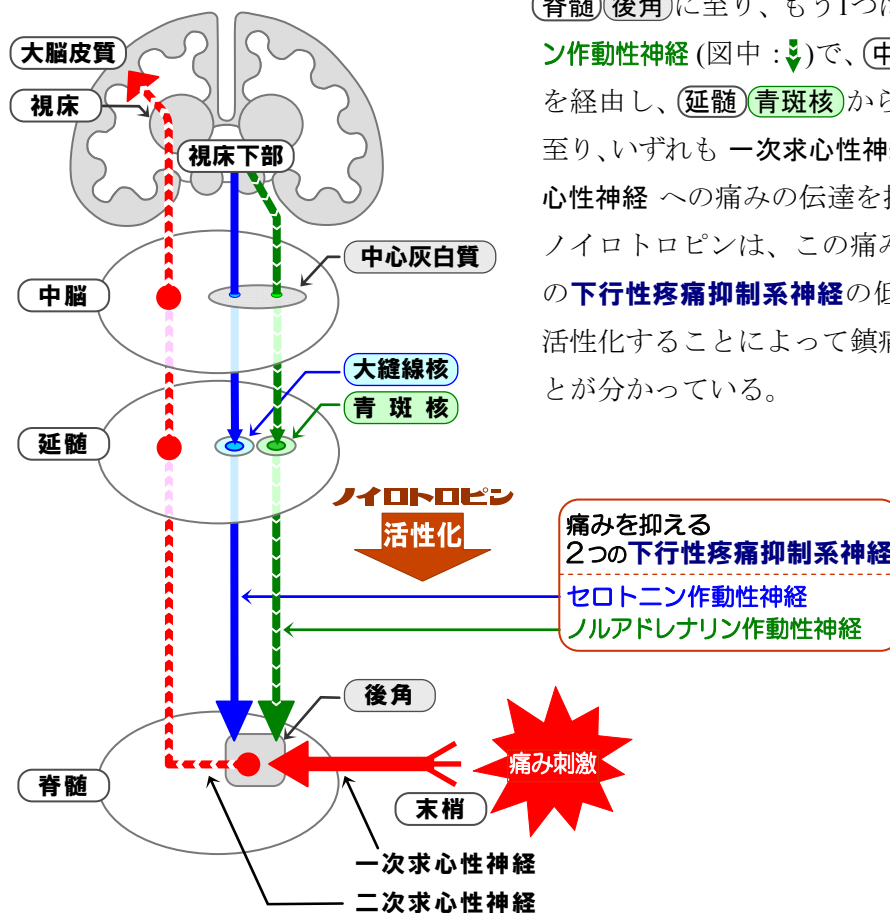
末梢で**痛み刺激**を受けると、痛みを伝える**一次求心性神経**(図中：←)が興奮して、痛みを**脊髄(後角)**に伝える。その痛みは**脊髄(後角)**から**二次求心性神経**(図中：↑)を介して**視床**から**大脳皮質**に到達して、痛みの部位や強さが認知される。

一方、生体には痛みを抑える2つの**下行性疼痛抑制系神経**が存在する。1つは**セロトニン作動性神経**(図中：↓)で、**視床下部**から**中脳(中心灰白質)**を経由し、**延髄(大縫線核)**から

脊髄(後角)に至り、もう1つは**ノルアドレナリン**

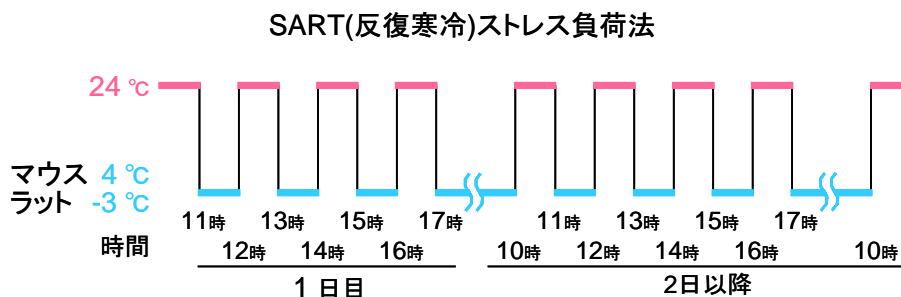
作動性神経(図中：↓)で、**中脳(中心灰白質)**を経由し、**延髄(青斑核)**から**脊髄(後角)**に至り、いずれも**一次求心性神経**から**二次求心性神経**への痛みの伝達を抑制する。

ノイロトロピンは、この痛みを抑える2つの**下行性疼痛抑制系神経**の低下した働きを活性化することによって鎮痛作用を現すことが分かっている。



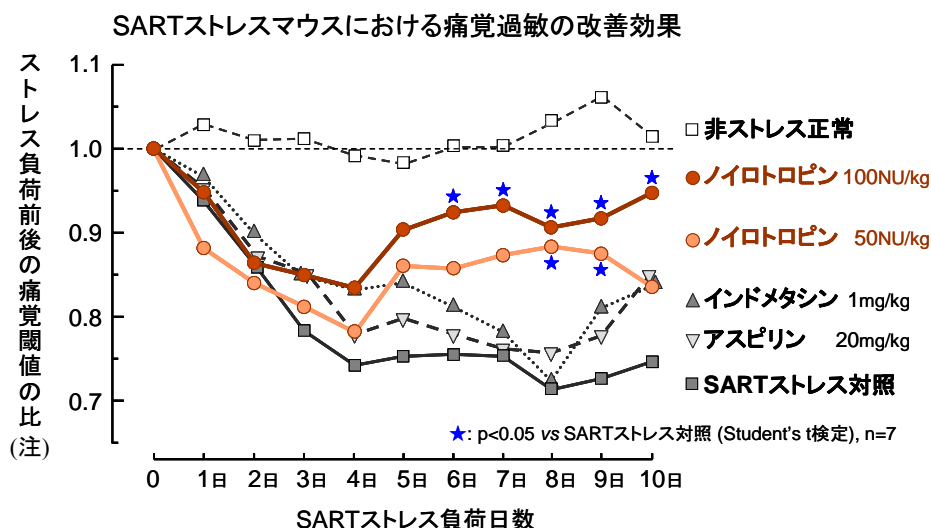
(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) SART(反復寒冷)ストレス負荷動物における痛覚過敏改善効果(マウス、ラット)
動物の飼育温度を昼間は1時間ごとに室温(24℃)と低温(マウス4℃、ラット-3℃)に変化させ、夜間は低温で飼育する(SART ストレス)と、4日目以降から安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛覚過敏となる。



この SART ストレスマウスに本剤を単回経口投与すると、用量依存的な鎮痛効果が認められ、その鎮痛効力(ED₅₀値)は207NU/kg (NU:ノイロトロピン単位)で、正常動物の場合(617NU/kg)より強かった¹⁰⁾。

本剤を SART ストレス負荷期間を通じて連日経口投与すると、SART ストレスマウスの痛覚過敏が用量依存的に改善された。その ED₅₀ 値は単回投与の場合より小さく、7日目で76NU/kgとなり、本剤の反復投与により鎮痛効力が増大した。一方、SART ストレスマウスの痛覚過敏は、非ステロイド性消炎鎮痛薬のインドメタシン及びアスピリンではほとんど改善されなかった¹¹⁾。



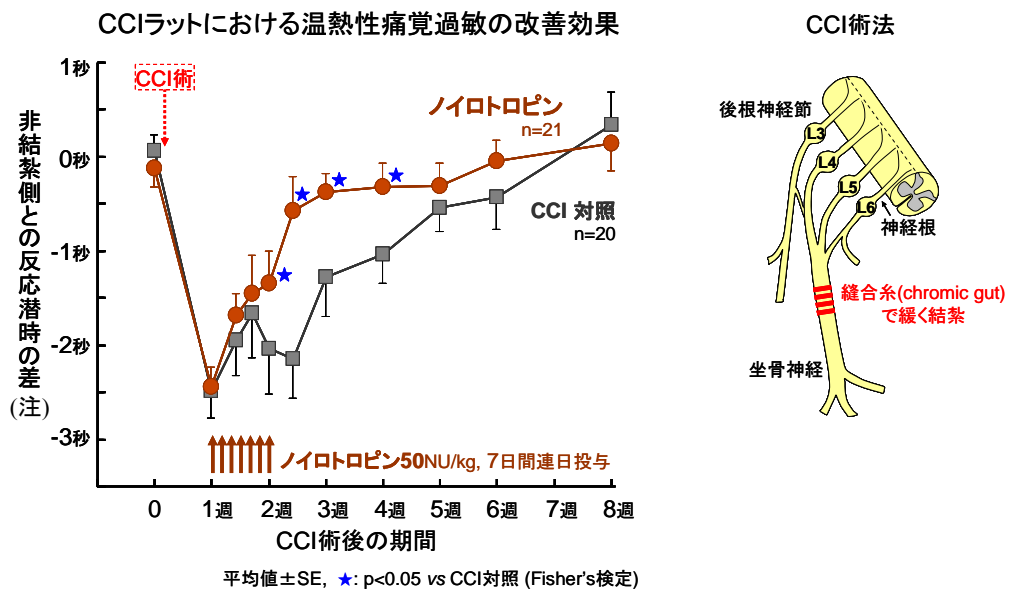
(注) SART ストレス負荷後の痛覚閾値(g)を SART ストレス負荷前の痛覚閾値(g)で除した値

$$\text{ストレス負荷前後の痛覚閾値の比} = \frac{\text{SART ストレス負荷後の痛覚閾値 (g)}}{\text{SART ストレス負荷前の痛覚閾値 (g)}}$$

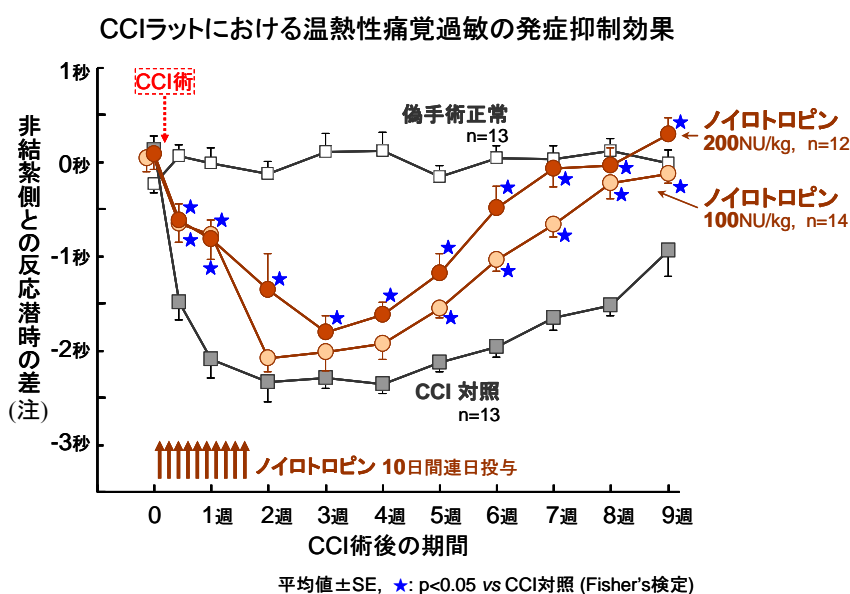
2) CCI (慢性絞扼性神経損傷) ラットにおける痛覚過敏の改善効果及び発症抑制効果

ラットの坐骨神経を縫合糸(chromic gut)で緩く結紮すると、数日後から結紮側足趾に痛覚過敏状態が惹起される。このCCI術後14日目の痛覚過敏ラットに、本剤100NU/kgを単回腹腔内投与すると、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏が抑制された¹²⁾。

また、本剤 50NU/kg を痛覚過敏となった術後 1 週間目から 2 週間後にかけて、7 日間連日腹腔内投与して治療効果について検討したところ、投与終了から 2 週間にわたって効果が持続し、CCI 術による温熱性痛覚過敏を改善した¹²⁾。



更に、本剤 100 又は 200NU/kg を CCI 術日の翌日から 10 日間連日腹腔内投与して痛覚過敏の発症抑制効果について検討したところ、CCI 術による温熱性痛覚過敏の発症を用量依存的に抑制した¹³⁾。



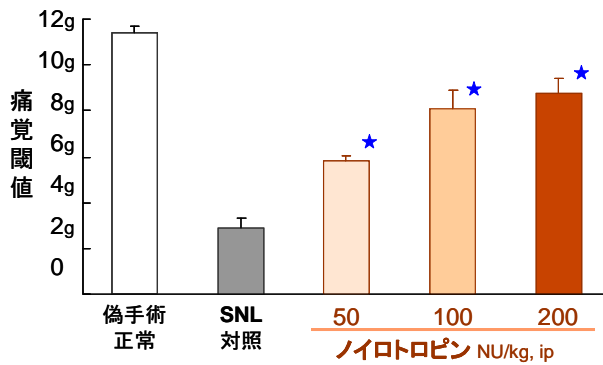
(注) CCI 術を施した坐骨神経結紮側足趾の反応潜時から非結紮側足趾の反応潜時を除いた値。

3) SNL(脊髄神経結紮)マウスにおける痛覚過敏改善効果及び抗アロディニア効果¹⁴⁾

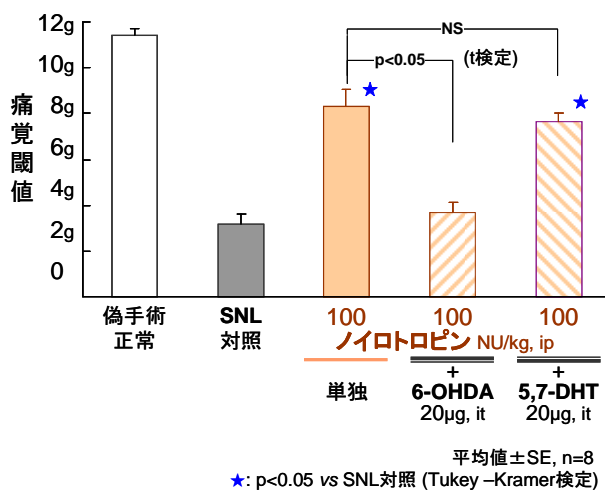
マウスの第5腰椎神経を絹糸できつく結紮すると、数日後から結紮側足趾に痛覚過敏と機械刺激性アロディニアが惹起される。このSNL術後7日目のマウスに、本剤50~200NU/kgを単回腹腔内投与(ip)すると、SNL術により惹起された温熱性及び機械刺激性痛覚過敏(図A)、及びアロディニアが用量依存的に改善された。

本剤の痛覚過敏改善効果は、下行性疼痛抑制系神経の1つであるノルアドレナリン作動性神経の選択的破壊薬である6-OHDA, 20 μ gを脊髄クモ膜下腔内投与(it)すると、脊髄レベルで抑制された。一方、SNLマウスでは下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の関与が少ないことから、セロトニン作動性神経の選択的破壊薬である5,7-DHT, 20 μ gを脊髄クモ膜下腔内投与しても、本剤の痛覚過敏改善効果は抑制されなかった(図B)。

図A SNLマウスにおける用量依存的な機械刺激性痛覚過敏の改善効果

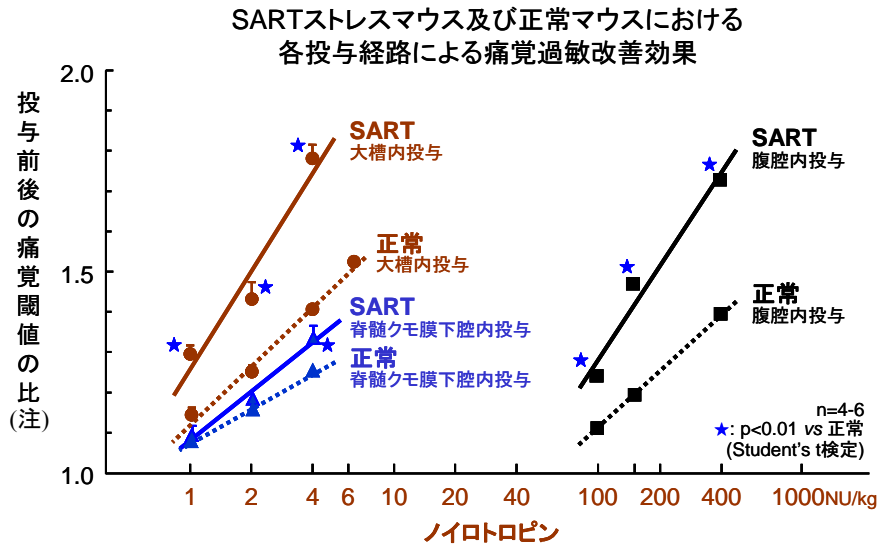


図B ノイロロピンの痛覚過敏改善効果に及ぼす神経破壊薬の影響



(3) マウス・ラットにおける下行性疼痛抑制系神経の活性化作用

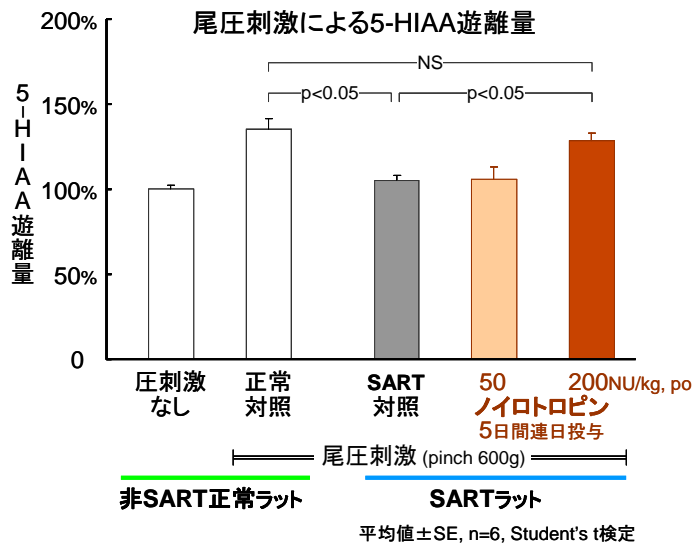
1) 本剤の SART (反復寒冷) ストレスマウスにおける各投与経路による痛覚過敏改善効果を、正常マウスの場合と比較検討した。本剤の痛覚過敏改善効果は、各投与経路とも正常マウスよりも SART ストレスマウスで強く認められた。また、本剤の効果は腹腔内投与並びに脊髄クモ膜下腔内投与に比べて脳内の大槽内投与で強く認められたことから、中枢を介して作用していることが示唆された¹⁵⁾。



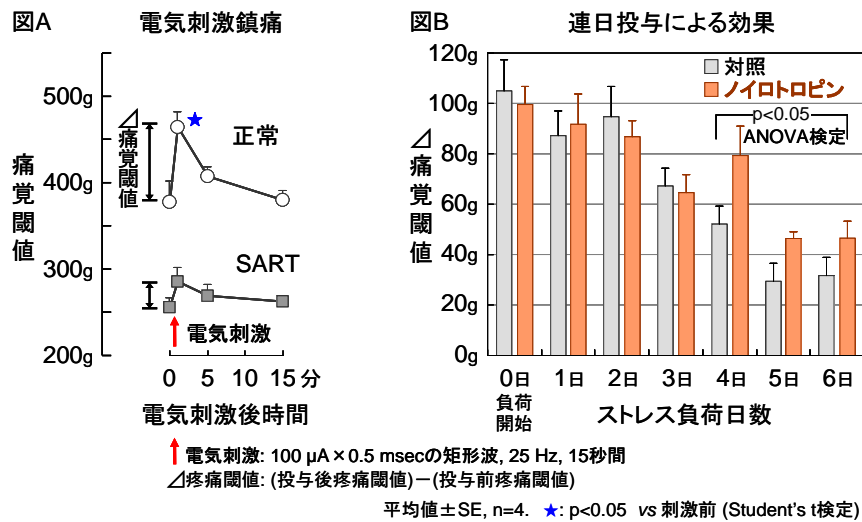
2) 下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の機能低下の改善作用

① SART (反復寒冷) ストレスラットでは、痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の中継核でありセロトニン作動性神経の起始部である延髄大縫線核^{だいほうせんかく}において、尾圧刺激によるセロトニン代謝物である 5-HIAA 遊離量が低下している。

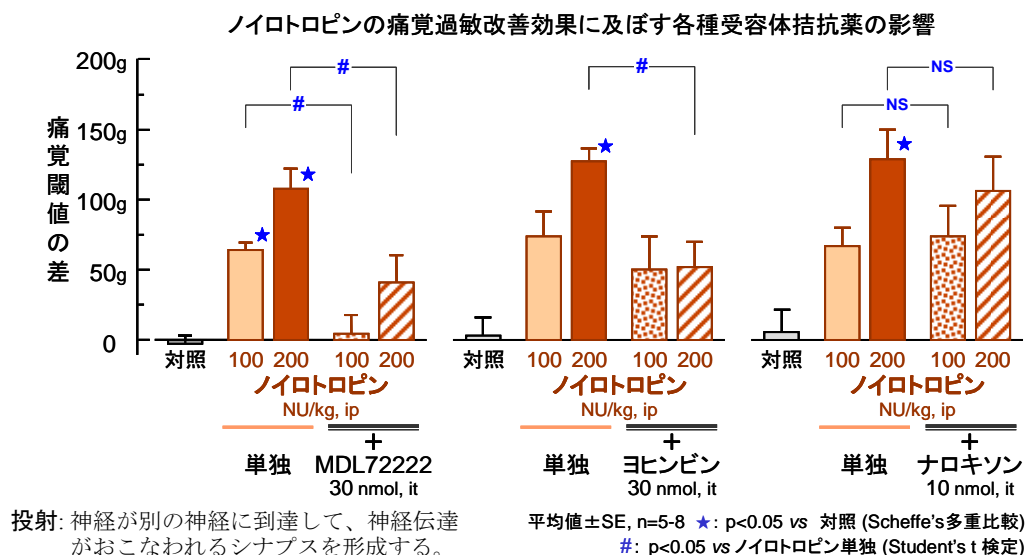
本剤 200NU/kg を SART ストレス負荷開始から 5 日間連日経口投与すると、SART ストレスラットにおける 5-HIAA 遊離量の低下が改善された。このことから、本剤は痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の 1 つであるセロトニン作動性神経の機能低下を改善して鎮痛効果を現すことが示唆された¹⁶⁾。



②正常ラットでは、下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の起始部の延髄大縫線核を電気刺激すると、有意な鎮痛作用がみられる。一方、SART (反復寒冷)ストレスラットでは電気刺激による鎮痛作用が減弱している(図A)。本剤100NU/kgをSARTストレス負荷開始から6日間連日腹腔内投与すると、SARTストレスラットにおける延髄大縫線核への電気刺激による鎮痛作用の減弱が改善された(図B)。このことから、本剤は痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の機能を改善していることが示唆された¹⁷⁾。

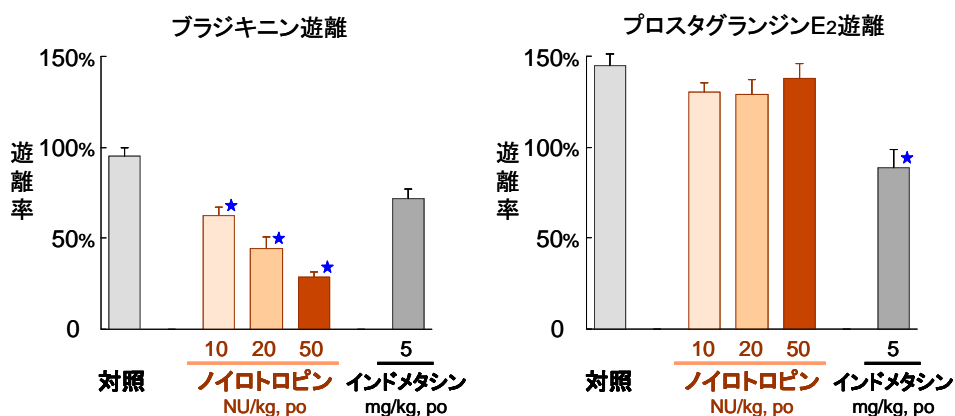


③SART (反復寒冷)ストレスラットにおいて、本剤の腹腔内投与(ip)による痛覚過敏改善作用は、下行性疼痛抑制系神経が投射(注)する脊髄に、セロトニン作動性の5-HT₃受容体拮抗薬MDL72222, 30nmol 又はノルアドレナリン作動性の α_2 受容体拮抗薬ヨヒンビン 30nmol を脊髄クモ膜下腔内投与(it)すると抑制された。一方、本剤の作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン 10nmol の脊髄クモ膜下腔内投与では拮抗されなかった。このことから、本剤の鎮痛作用機序は、セロトニン作動性の5-HT₃受容体及びノルアドレナリン作動性の α_2 受容体を介した下行性疼痛抑制系神経の活性化作用によるものであり、オピオイド系を介さないことが示唆された¹⁸⁾。



(4) ブラジキニン遊離抑制作用(ラット、*ex vivo*)¹⁹⁾

ラット足趾に侵害刺激である圧刺激を加えると、刺激局所にブラジキニン(BK)やプロスタグランジン E₂ (PGE₂)等が増加する。この系に本剤 10~50NU/kg を単回経口投与すると、PGE₂ 遊離には影響を及ぼさなかったが、BK 遊離を用量依存的に抑制した。一方、インドメタシンは PGE₂ 遊離を抑制したが、BK 遊離には影響を及ぼさなかった。このことから、本剤の鎮痛作用機序は非ステロイド性消炎鎮痛剤と異なることが示唆された。

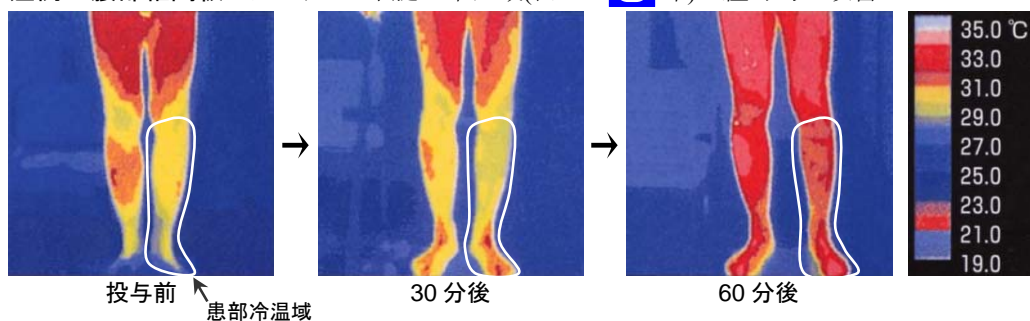


遊離率: 投与前遊離量に対する%。平均値±SE, n=6-10. * p<0.01 vs 対照 (Student's t検定)
圧刺激前後のラット足趾灌流液中濃度を標識化合物の³H-BK及び³H-PGE₂を用いて測定

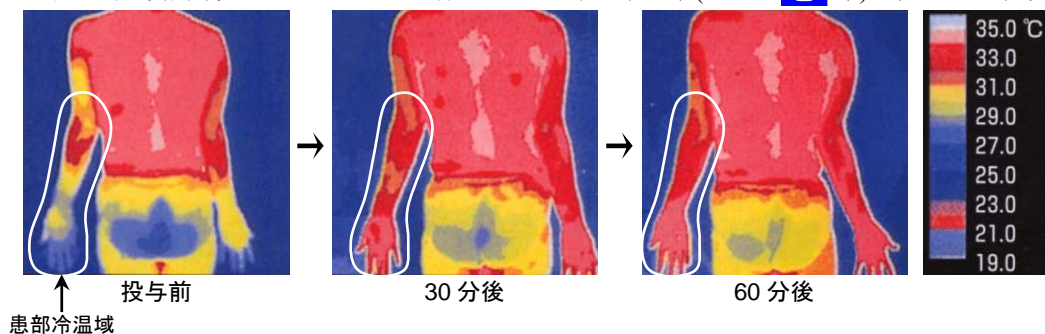
(5) 末梢循環改善作用に基づく患部冷温域の皮膚温上昇作用(臨床)²⁰⁾

整形外科領域における椎間板ヘルニア等の有痛性患者の患部皮膚温に対する本剤の効果をサーモグラフィーで評価した。本剤 2錠(8NU)の経口投与により、患部皮膚温の低下を改善し、患部冷温域により強く作用する選択的効果が示唆された。

症例1 腰部椎間板ヘルニア: 左下腿の冷温域(白ヌキ印)が経時的に改善



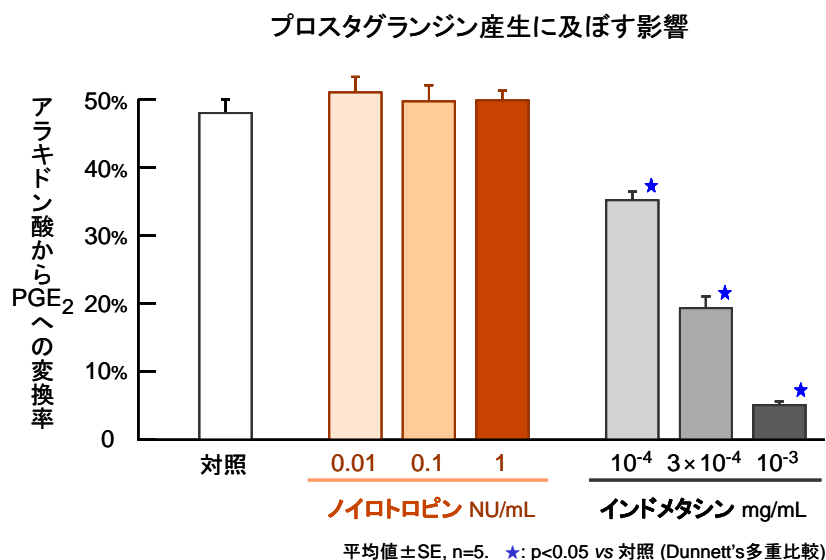
症例2 頸部椎間板ヘルニア: 左上肢伸側及び手部の冷温域(白ヌキ印)が経時的に改善



(6) その他の鎮痛関連作用

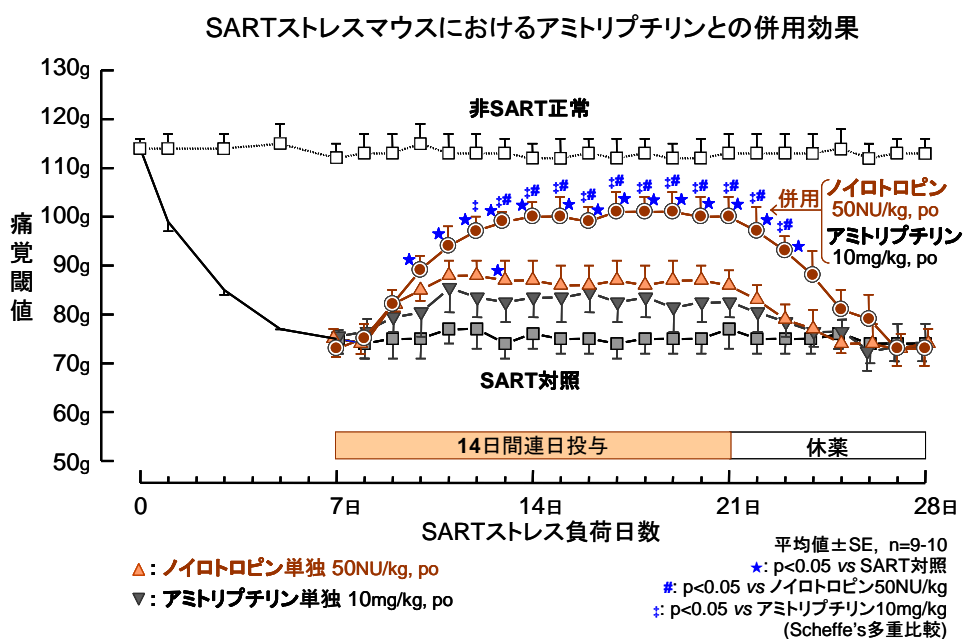
1) プロスタグランジン産生に及ぼす影響 (*in vitro*)²¹⁾

ヒツジ精囊腺マイクロゾーム (主に COX-1)を用いた *in vitro* プロスタグランジン E₂ (PGE₂)産生系において、本剤は PGE₂ 産生に影響を及ぼさなかった。一方、インドメタシンは PGE₂ 産生を濃度依存的に抑制した。



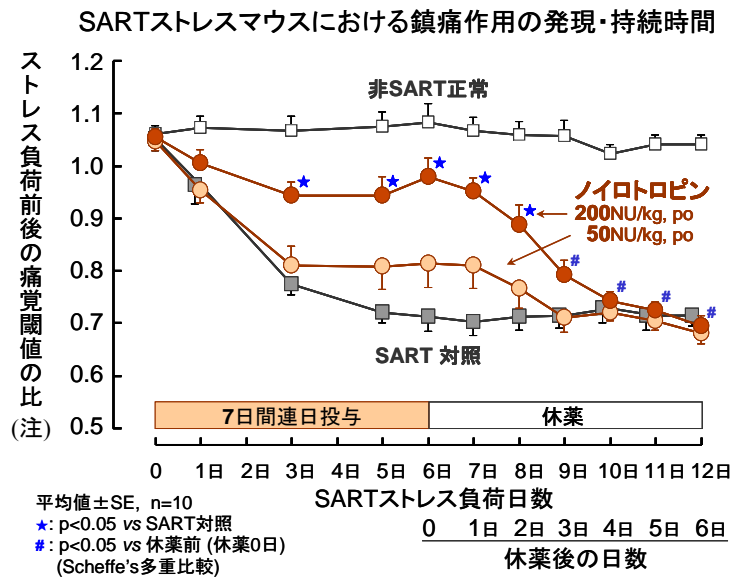
2) アミトリプチリンとの併用(マウス)²²⁾

SART ストレスを7日間負荷して痛覚閾値が低下したマウスにおいて、痛覚閾値低下に対する改善効果がみられる低用量の本剤 50NU/kg とアミトリプチリン塩酸塩 10mg/kg との併用経口投与により、相加ないし相乗的な鎮痛協力作用がみられ、休薬後2日間持続したのちに消失した。このことから、本剤の作用機序はアミトリプチリンの作用機序と異なること、及び本剤の効果は可逆的であることが示唆された。



(7) 作用発現時間・持続時間(マウス)²²⁾

SART ストレスを連日負荷したマウスにおいて、本剤 50 及び 200NU/kg を 1 日 1 回、7 日間連日経口投与したのちに休薬し、鎮痛作用の発現及び消失までの日数を検討した。本剤 200NU/kg の連日経口投与により、投薬開始 3 日後から鎮痛効果がみられ、その効果は休薬 2 日後まで持続したが休薬 3 日後に消失した。



(注) SART ストレス負荷後の痛覚閾値(g)を SART ストレス負荷前の痛覚閾値(g)で除した値

VII. 薬物動態に関する項目

以下、該当資料なし。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
 - (2) 最高血中濃度到達時間
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度
 - (4) 中毒域
 - (5) 食事・併用薬の影響
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) コンパートメントモデル
 - (2) 吸収速度定数
 - (3) バイオアベイラビリティ
 - (4) 消失速度定数
 - (5) クリアランス
 - (6) 分布容積
 - (7) 血漿蛋白結合率
3. 吸収
4. 分布
 - (1) 血液-脳関門通過性
 - (2) 血液-胎盤関門通過性
 - (3) 乳汁への移行性
 - (4) 髄液への移行性
 - (5) その他の組織への移行性
5. 代謝
 - (1) 代謝部位及び代謝経路
 - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

参考：添付文書の【薬物動態】の解説

ヒト肝ミクロソーム及びサイトゾル由来のCYP分子種9種及びジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)に特異的な基質の代謝活性に及ぼす本剤の影響を検討した。

本剤は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP4A11に影響を及ぼさないことが示唆された。CYP2E1及びCYP3A4に対して、最大推定血漿中濃度(0.004 NU/mL)付近でCYP活性をほとんど阻害しないこと、及び K_i 値(注)が高いことから、これらCYPで代謝される併用薬物との相互作用が起こる可能性は極めて低いことが示唆された。一方、DPDに対しては、 K_i 値が最大推定血中濃度の8倍(0.03 NU/mL)であったことから、DPDにより代謝を受ける5-フルオロウラシルなどのピリミジン誘導体と併用するとその代謝を阻害する可能性があるものの、臨床用量において想定される濃度の範囲内ではDPD活性低下による相互作用の可能性は低いと考えられた(*in vitro*)²³⁾。

(注) K_i 値：阻害定数。酵素活性を50%以下に抑えるのに必要な薬物濃度。

以下、該当資料なし。

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
6. 排泄
- (1) 排泄部位及び経路
 - (2) 排泄率
 - (3) 排泄速度
7. 透析等による除去率

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

該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当項目なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

7 ページ「V-2 用法及び用量」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

該当項目なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当項目なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

(2) 併用注意とその理由

該当項目なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査では、1,706 例中 89 例 (5.22%)に、市販後の副作用頻度調査 (再審査終了時点)では、18,140 例中 98 例 (0.54%)に副作用が認められている。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 本薬の注射剤において、ショック、アナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

上記(1)項の調査及び自発報告等で認められたものである。

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 (注)	発疹	じんま疹、そう痒
消化器	胃部不快感、 悪心・嘔気、 食欲不振	下痢・軟便、胃痛、口渇、腹部膨満感、便秘、口内炎、 胃重感、胃部膨満感、腹痛、放屁過多、消化不良、胸 やけ、胃のもたれ感、胃腸障害、嘔吐
精神・神経系	—	眠気、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感
その他	—	全身倦怠感、浮腫、熱感、動悸、皮膚感覚の異常

(注): 過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時迄の調査では1,706例中89例(5.22%)、市販後の副作用頻度調査(再審査終了時点)では18,140例中98例(0.54%)、計19,846例中187例(0.94%)に273件の副作用が認められている。なお、消化器潰瘍・胃穿孔などの消化管障害、心筋梗塞・脳卒中などの心血管系血栓塞栓性事象、肝障害、腎障害、喘息発作などの重篤な副作用は認められていない。

対象	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査症例数	1,706例	18,140例	19,846例
副作用発現例数	89例 5.22%	98例 0.54%	187例 0.94%
副作用発現件数	135件	138件	273件
副作用の種類	副作用発現例数・件数及び率%		
皮膚・皮膚付属器障害	8例 0.47%	22例 0.12%	30例 0.15%
発疹	5件 0.29%	4件 0.02%	9件 0.05%
そう痒性皮膚疹	2件 0.12%	5件 0.03%	7件 0.04%
皮膚疹	—	2件 0.01%	2件 0.01%
薬疹	—	1件 0.01%	1件 0.01%
皮膚感覚の異常	1件 0.06%	—	1件 0.01%
顔面紅斑	—	1件 0.01%	1件 0.01%
じんま疹	—	1件 0.01%	1件 0.01%
じんま疹様発疹	—	1件 0.01%	1件 0.01%
かぶれ	—	1件 0.01%	1件 0.01%
かゆみ	—	5件 0.03%	5件 0.03%
そう痒感	—	5件 0.03%	5件 0.03%
肌荒れ	—	1件 0.01%	1件 0.01%
吹き出物	—	1件 0.01%	1件 0.01%
中枢・末梢神経系障害	6例 0.35%	8例 0.04%	14例 0.07%
頭痛・頭重感	2件 0.12%	1件 0.01%	3件 0.02%
頭部不快感	—	1件 0.01%	1件 0.01%
めまい	2件 0.12%	1件 0.01%	3件 0.02%
ふらつき感	1件 0.06%	2件 0.01%	3件 0.02%
頭のふらつき	—	1件 0.01%	1件 0.01%
下肢しびれ感	1件 0.06%	—	1件 0.01%
全身しびれ感	—	1件 0.01%	1件 0.01%
舌麻痺	—	1件 0.01%	1件 0.01%
自律神経系障害	1例 0.06%	3例 0.02%	4例 0.02%
動悸	1件 0.06%	—	1件 0.01%
心悸亢進	—	1件 0.01%	1件 0.01%
顔面発赤	—	2件 0.01%	2件 0.01%
その他の特殊感覚障害	—	1例 0.01%	1例 0.01%
味覚異常	—	1件 0.01%	1件 0.01%
精神障害	8例 0.47%	3例 0.02%	11例 0.06%
眠気	8件 0.47%	3件 0.02%	11件 0.06%

次ページにつづく

つづき

対象	承認時迄の調査	使用成績調査	計
副作用の種類	副作用発現例数・件数及び率%		
消化管障害	68例 3.99%	61例 0.34%	129例 0.65%
悪心・嘔吐	16件 0.94%	9件 0.05%	25件 0.13%
嘔気	—	10件 0.05%	10件 0.05%
むかつき	—	3件 0.02%	3件 0.02%
下痢・軟便	12件 0.70%	7件 0.04%	19件 0.10%
胃・腹部膨満感	5件 0.29%	2件 0.01%	7件 0.04%
胃重感	2件 0.12%	2件 0.01%	4件 0.02%
胸やけ	1件 0.06%	1件 0.01%	2件 0.01%
食欲不振	14件 0.82%	9件 0.05%	23件 0.12%
食欲減退	—	2件 0.01%	2件 0.01%
胃不快感	27件 1.58%	19件 0.10%	46件 0.23%
胃圧迫感	—	1件 0.01%	1件 0.01%
心窩部不快感	—	1件 0.01%	1件 0.01%
腹部不快感	—	2件 0.01%	2件 0.01%
胃痛・腹痛	9件 0.53%	9件 0.05%	18件 0.09%
上腹部痛	—	1件 0.01%	1件 0.01%
便秘	3件 0.18%	1件 0.01%	4件 0.02%
口渇	6件 0.35%	—	6件 0.03%
口内炎	3件 0.18%	—	3件 0.02%
消化不良	2件 0.12%	—	2件 0.01%
放屁過多	2件 0.12%	—	2件 0.01%
胃腸障害	—	1件 0.01%	1件 0.01%
胃炎	—	1件 0.01%	1件 0.01%
胃もたれ	1件 0.06%	—	1件 0.01%
舌荒れ	—	1件 0.01%	1件 0.01%
舌疼痛	—	1件 0.01%	1件 0.01%
舌痛	—	1件 0.01%	1件 0.01%
呼吸器系障害	—	1例 0.01%	1例 0.01%
発作(喘息)	—	1件 0.01%	1件 0.01%
一般的全身障害	6例 0.35%	9例 0.05%	15例 0.08%
浮腫	2件 0.12%	—	2件 0.01%
下肢浮腫	—	1件 0.01%	1件 0.01%
顔面浮腫	—	3件 0.02%	3件 0.02%
眼瞼浮腫	—	1件 0.01%	1件 0.01%
手のむくみ	1件 0.06%	—	1件 0.01%
熱感	1件 0.06%	1件 0.01%	2件 0.01%
全身倦怠感	5件 0.29%	3件 0.02%	8件 0.04%
身体不快感	—	1件 0.01%	1件 0.01%

(5) 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

市販後の使用成績調査で自律神経系障害の副作用3件(心悸亢進1件、顔面発赤2件)がみられた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

30ページ VIII-2【禁忌】の項に「本剤に対し過敏症の既往歴のある患者」の注意がある。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(自律神経機能)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

該当項目なし

14. 適用上の注意

(1) 服用時

- 1) 本剤はかまわずに服用すること。
- 2) 本剤はフィルムコーティング(注1)を施しているため、粉砕混合は避けること(注2)。

(2) 薬剤交付時

- 1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- 2) PTP 包装から取り出し無包装状態で高温多湿下に放置すると、特異な成分臭を発生することがあるため、自動分包機等を使用する際には注意すること(注2)。

(注1) 動物の組織を原料としているため、原薬にわずかに特異なにおいがありフィルムコーティングを施している。

(注2) 5 ページ「IV-4 製剤の各種条件下における安定性」を参照。

15. **その他の注意**

該当項目なし

16. **その他**

該当項目なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 安全性薬理試験 (21, 24-29)

単回経口投与では主に 1,000NU/kg、反復経口投与では 500NU/kg のほか、静脈内投与、腹腔内投与、関節腔内投与及び *in vitro* 系で下記項目について検討した。その結果、軽度の鎮静的な中枢抑制作用と抗炎症作用が認められた。肝・腎系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器・血液凝固系及び消化器系に対してなんら影響を及ぼすことがなく、問題となりうる一般薬理作用は認められなかった。(NU：ノイロトロピン単位)

試験項目	動物	投与経路	用量 NU/kg	方法	結果	文献
自発運動量	マウス	経口	250 500 1,000	Animex法。投与1時間後から1時間測定。	各群、運動量の低下傾向。	24)
協調運動	マウス	経口	250 500 1,000	回転棒法。投与0.5~3時間後に測定。	無影響	24)
筋弛緩	マウス	経口	250 500 1,000	懸垂法。投与1時間後に測定。	無影響	24)
正常体温	ラット	経口	250 500 1,000	投与1~5時間後の直腸温を測定。	無影響	24)
解熱作用 (イースト発熱)	ラット	経口	250 500 1,000	イーストによる発熱。投与1~5時間後の直腸温を測定。	無影響	24)
睡眠協力作用 (ヘキソバルビタール睡眠)	マウス	経口	250 500 1,000	ヘキソバルビタール投与による正向反射の消失を指標に観察。	500及び1,000 NU/kgで睡眠時間を延長。	24)
睡眠協力作用 (チオペンタール睡眠)	マウス	経口	250 500 1,000	チオペンタール投与による正向反射の消失を指標に観察。	500及び1,000 NU/kgで睡眠時間を延長。	24)
ストリキニーネけいれん	マウス	経口	250 500 1,000	強直性伸展けいれん、死を指標。	無影響	24)
		静脈内	50			
		腹腔内	50 100 250			
ペンチレンテトラゾールけいれん	マウス	経口	250 500 1,000	間代性けいれん・強直性けいれん、死を指標。	無影響	24)
		腹腔内	100 250			
長期隔離飼育による攻撃行動	マウス	経口	250 500 1,000	隔離飼育30日目に、他の隔離飼育マウスと同居させ、攻撃行動の有無を観察。	500及び1,000 NU/kgで軽度な馴化作用(注)。	24)
嗅球摘除による情動過多ラットの情動行動・マウス攻撃行動	ラット	経口	1,000	両側嗅球を摘除後、隔離飼育7日目より情動過多となったラットの情動行動を観察。	無影響	24)
		静脈内	20 50			
	ラット	経口	250 500 1,000	上記ラットとマウスを同居させ、マウスへの攻撃行動を観察。	1,000NU/kgで攻撃行動を軽度抑制。	24)

(注) 馴化作用: 周囲の環境に馴れる鎮静的な作用。

次ページにつづく

つづき

	試験項目	動物	投与経路	用量 NU/kg	方法	結果	文献
自律神経系・平滑筋	アドレナリン致死	マウス	経口	500 1,000	投与1時間後にアドレナリンを静脈内投与。	無影響	24)
	フィズステイグミン致死	マウス	経口	500 1,000	投与1時間後にフィズステイグミンを静脈内投与。	無影響	24)
	オキシトレモリン振戦・流涎	マウス ラット	経口	250 500 1,000	投与1時間後にオキシトレモリンを腹腔内投与。	無影響	24)
			腹腔内	250	投与30分後にオキシトレモリンを腹腔内投与。		
	摘出回腸 アセチルコリン収縮 ヒスタミン収縮 バリウム収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻¹ NU/mL	摘出回腸をTyrode液を満たしたマグヌス管内に懸垂。	無影響	24)
	電気刺激収縮						
	摘出子宮 (発情期・発情間期・妊娠10~12日) 自動運動	ラット		10 ⁻⁵ ~ 10 ⁻¹ NU/mL	摘出子宮をTyrode液を満たしたマグヌス管内に懸垂。		
生体位回腸運動 <i>in situ</i>	ウサギ	静脈内 麻酔下	5	投与前後の回腸・子宮の自動運動を観察。	無影響	24)	
生体位子宮運動 <i>in situ</i>	モルモット ウサギ		25				
呼吸・循環器・血液凝固系	呼吸 血圧 心電図	ウサギ	静脈内 麻酔下	25	ウレタン麻酔下で測定。	無影響	24)
	全血凝固時間 <i>ex vivo</i>	ラット	経口	250 500 1,000	投与1時間後に採血して測定。	無影響	25)
	Ca ²⁺ 再加凝固時間 <i>ex vivo</i>						
	溶血性	ウサギ	in vitro	10 ⁻² ~2 NU/mL	クエン酸Na添加血液を用いて観察。	溶血性なし。	25)
消化器系	ピロカルピン誘発唾液分泌	ウサギ	静脈内 麻酔下	5 25	投与直後にピロカルピンを投与し、60分後まで測定。	無影響	24)
	胃液分泌	ラット	経口	250 500 1,000	幽門結紮直後に投与し、その6時間後までの胃液分泌を測定。	無影響	24)
			十二指腸	500 1,000			
	胃粘膜	ラット	経口	300 1,000	18時間絶食ラットに投与し、3.5時間後に観察。	無影響 次ページに写真	21)
	薬物性胃粘膜障害	ラット	静脈内	25 50 100 200	非ステロイド性消炎鎮痛薬(ケトプロフェン・インドメタシン・ピロキシカム、いずれも経口投与)と同時投与し、3.5時間後に観察。	100及び200NU/kgで胃粘膜障害を抑制。	26)
	薬物性胃粘膜血流量の低下	ラット	静脈内 麻酔下	50 100 200	ウレタン麻酔下で、インドメタシン(経口投与)と同時投与し、0.5~2時間後に測定。	200NU/kgで血流量低下を抑制。	26)
	薬物性胃粘膜プロスタグランジン量の低下	ラット	静脈内	50 100 200	インドメタシン(経口投与)と同時投与し、その30分後に胃粘膜PGL ₂ ・PGE ₂ 量を測定。	無影響	26)
	腸管内炭末輸送能	マウス	経口	250 500 1,000	投与1時間後に炭末懸濁液を経口投与し、その30分後に小腸内輸送距離を測定。	無影響	24)
肝系	ブロムサルファレイン(BSP)排泄	ラット	経口 経口 7日間	500 1,000 250 500	投与1時間後に、BSP 75 mg/kgを静脈内投与し、その30及び60分後の血中BSP濃度を測定。	無影響	25)

次ページにつづく

つづき

	試験項目	動物	投与経路	用量 NU/kg	方法	結果	文献
腎系	尿量・pH・クレアチニン クリアランス	ラット	経口	250 500	投与5時間後に測定。	無影響	25)
	フェノールスルホン フタレイン(PSP)排泄	ウサギ	経口 7日間	250 500	最終投与1時間後に、PSP 75 mg/kgを静脈内投与し、その 0.5~3時間後の血中PSP濃 度を測定。	無影響	25)
	慢性糸球体腎炎モデル (ウサギアルブミン感作)	ラット	静脈内 7日間	0.72 7.2 72	慢性糸球体腎炎モデルに、7 日間投与後、尿検査・腎病理 組織学的検査。	腎機能障害を 軽度に改善。糸 球体・尿細管の 形態変化に悪 影響なし。	27)
	ネフローゼ症候群モデル (ピューロマイシン投与)	ラット	静脈内 7日間	0.72 7.2 72	ネフローゼ症候群モデル に、7日間投与後、尿検査・ 腎病理組織学的検査。	無影響	27)
抗炎症作用	急性炎症 (カラゲニン浮腫)	ラット	経口	100 250 1,000	投与後、足蹠皮下にカラゲ ニンを注射し、6時間後まで 足容積を測定。	1,000NU/kg で 軽度の抗浮腫 作用。	24)
	持続性浮腫 (ニスタチン持続性浮腫)	ラット	経口 5日間	250 500	足蹠皮下にニスタチンを注 射後、5日間投与し足容積を 連日測定。	無影響	24)
	肉芽増殖 (綿球埋め込み法)	ラット	経口 7日間	100 200 500	背部皮下に綿球を埋め込 み、7日間投与し、8日目に 綿球重量を測定。	200及び500NU /kgで軽度の抑 制作用。	24)
その他	関節軟骨	ウサギ	関節腔 10週間	1.2 NU/site	膝関節腔内に週1回5週間又 は10週間投与。	無影響	28)
	変形性関節炎モデル (パバイン誘発)	ウサギ	関節腔 5週間	1.2 NU/site	変形性関節炎モデル の膝関節腔内に 週2回5週間投与。 病理組織学的に軟骨基 質のムコ多糖染色性低 下を改善。生化学的に軟 骨基質成分のムコ多糖 含量低下を改善。	29)	

経口投与による 1,000 及び 500NU/kg は、臨床用量(16NU/日)のそれぞれ約 4,000 倍及び 2,000 倍。

写真：胃粘膜障害性²¹⁾

18時間絶食したラットに被験薬を経口投与し、3.5時間後に摘出したラット胃を1%ホルマリンで固定して肉眼的に観察したところ、本剤300及び1,000NU/kgで胃粘膜障害はみられなかった。



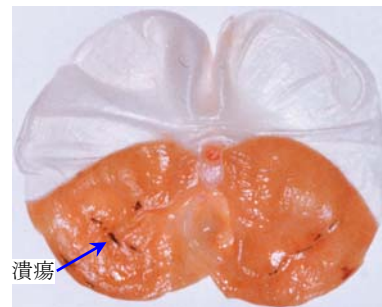
ノイトロロピン 300NU/kg



ノイトロロピン 1,000NU/kg



インドメタシン 10mg/kg



ジクロフェナク 20mg/kg

2. 毒性試験

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験及び変異原性試験のいずれの試験においても、本剤に起因する毒性所見は認められなかった。

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

動物	性	LD ₅₀ 値 NU/kg		
		経口	皮下	腹腔内
マウス ddY 系	♂	>10,000	>6,000	>6,000
	♀	>10,000	>6,000	>6,000
ラット SD-JCL 系	♂	>10,000	>6,000	>6,000
	♀	>10,000	>6,000	>6,000
ウサギ 日本白色種	♂	>10,000	—	—
	♀	>10,000	—	—

LD₅₀ 値：50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットに 50、150、500 NU/kg を 1 日 1 回、30 日間連続経口投与³¹⁾、また雄ラットに 50、150、500 NU/kg を 1 日 1 回、6 ヶ月間連続経口投与³²⁾し、一般症状、体重、臓器重量、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査並びに病理組織学的検査を行った。いずれも本剤に起因する異常は認められず無影響であった。

動物	性	投与期間	投与量 NU/kg/日	無毒性量(注) NU/kg/日
ラット SD-JCL 系	♂♀	30 日	50、150、500	>500
ラット SD-JCL 系	♂	6 箇月 (182 日)	50、150、500	>500

(注)：文献では最大耐量・最大安全量と表記。500NU/kg/日は臨床用量(16NU/日)の約 2,000 倍。

(3) 生殖発生毒性試験

5、50、500NU/kgをマウス妊娠前及び妊娠初期³³⁾、器官形成期³⁴⁾、周産期及び授乳期³⁵⁾並びにウサギ器官形成期³⁶⁾に1日1回経口投与したが、催奇形性は認められず、生殖能にも影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	性	投与期間	投与量 NU/kg/日	無毒性量(注) NU/kg/日
妊娠前及び妊娠 初期投与試験	マウス dd-KBL系	♂	8週齢から交配成立までの63日間	5 50 500	>500
		♀	9週齢から11週齢の14日間と妊娠 6日までの6~9日間、計20~23日間		
胎子の器官形成 期投与試験		♀	妊娠6-15日の10日間		>500
周産期及び授乳 期投与試験		♀	妊娠15日から分娩後21日(離乳時) まで		>500
胎子の器官形成 期投与試験	ウサギ 日本白色種	♀	妊娠6~18日の13日間		>500

(注) 文献では最大無作用量と表記。500NU/kg/日は臨床用量(16NU/日)の約 2,000 倍。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性³⁷⁾

モルモット全身アナフィラキシー、感作モルモット肺切片からの chemical mediator の遊離、感作モルモット摘出回腸における Schultz-Dale 反応、受身皮膚アナフィラキシー及びモルモット・ラット・マウスでの IgE 抗体産生を指標として本剤の抗原性を検討した。いずれの試験においても陰性であり、抗原性は認められなかった。

試験項目	動物	方法	結果
モルモット全身アナフィラキシー	モルモット	最終感作の3週間後に本剤50NU/kg静脈内投与し、症状を観察。	陰性
Chemical mediatorの遊離	モルモット	感作モルモットの摘出肺切片を本剤0.5NU/mLとインキュベートした上清を正常モルモットの摘出回腸に添加し、収縮反応を観察。	陰性
Schultz-Dale反応	モルモット	感作モルモットの摘出回腸に本剤0.1NU/mLを添加し、収縮反応を観察。	陰性
受身皮膚アナフィラキシー	モルモット	感作モルモットの血清を正常モルモット背部に皮内投与したのち、色素を含む本剤50NU/mLを静脈内投与して、色素漏出を観察。	陰性
	ウサギモルモット	感作ウサギの血清を正常モルモット背部に皮内投与したのち、色素を含む本剤50NU/mLを静脈内投与して、色素漏出を観察。	陰性
IgE抗体産生	モルモット ラット マウス	感作モルモット、ラット及びマウスの血清を用いて受動皮膚アナフィラキシー反応により、IgE抗体価を測定。	陰性

2) 遺伝毒性³⁸⁾

サルモネラ菌 5 株、大腸菌 1 株を用いた復帰突然変異試験により検討したところ、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年。安定性試験結果に基づく。

3. 貯法・保存条件

室温保存 (1～30℃)、アルミ袋開封後はしゃ光・防湿

光により色素が退色することがあるので、アルミ袋開封後は注意すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

5 ページ「IV-4 製剤の各種条件下における安定性」及び 34 ページ「VIII-14 適用上の注意」を参照。

5. 承認条件等

なし

6. 包装

PTP 包装 (10 錠): 100 錠 500 錠 1,000 錠 3,000 錠

ウィークリー包装 (28 錠): 280 錠 1,400 錠 2,800 錠

7. 容器の材質

PTP：塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ノイロトロピン[®]注射液 3.6 単位、ノイロトロピン[®]注射液 1.2 単位

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(2000 年 9 月 19 日医薬発第 935 号)により、2008 年 3 月 14 日に販売名の代替新規承認を受けた。

	販売名	承認年月日	承認番号
現	ノイロトロピン [®] 錠 4 単位	2008 年 3 月 14 日	22000AMX00961000
旧	ノイロトロピン [®] 錠	1987 年 10 月 2 日	16200AMZ01449000

11. 薬価基準収載年月日

販売名		薬価収載年月日	経過措置期間終了
現	ノイロトロピン [®] 錠 4 単位	2008 年 6 月 20 日	—
旧	ノイロトロピン [®] 錠	1988 年 5 月 27 日	2009 年 3 月 31 日

12. 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

1999 年 9 月 17 日に帯状疱疹後神経痛の効能・効果が追加された。

2013 年 7 月に当該効能・効果に関連する使用上の注意である「帯状疱疹後神経痛に用いる場合は、帯状疱疹痛発症後 6 ヶ月以上経過した患者を対象とすること。(帯状疱疹痛発症後 6 ヶ月未満の患者に対する効果は検証されていない。)」が全面削除となった。

用法・用量に関連する使用上の注意は以下のとおりである。

効能・効果の追加：帯状疱疹後神経痛
<p><用法用量に関連する使用上の注意> 帯状疱疹後神経痛に対しては、4週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を続けないう注意すること。</p>

13. 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：1995 年 3 月 9 日

14. 再審査期間

1987 年 10 月 2 日～1993 年 10 月 1 日

再審査期間の年数：6 年間

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日)に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
ノイロトロピン [®] 錠 4 単位	101027501	1149023F1036	620007022

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 山村秀夫ほか：ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果 プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. 医学のあゆみ, **147**: 651, 1988
- 2) 小野啓郎ほか：腰痛症に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 ー二重盲検比較試験ー. 薬理と治療, **9**: 2017, 1981
- 3) 小野啓郎ほか：腰痛性疾患に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 ーイブプロフェン錠を基礎薬とするプラセボ錠との二重盲検比較試験ー. 薬理と治療, **10**: 5813, 1982
- 4) 中川正ほか：頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床効果 ー二重盲検比較試験ー. 薬理と治療, **10**: 5833, 1982
- 5) 小野啓郎ほか：腰痛症および頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠の有用性 ー二重盲検法によるケトプロフェンおよびプラセボとの比較試験ー. 基礎と臨床, **21**: 837, 1987
- 6) 三浦隆行ほか：変形性膝関節症、肩関節周囲炎に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 ーインドメタシンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験ー. 基礎と臨床, **20**: 9089, 1986
- 7) 富重守ほか：腰痛症に対するノイロトロピン錠(NT)の効果の検討ー臨床用量に対する検索ー. 基礎と臨床, **15**: 2767, 1981
- 8) 中川正ほか：腰背痛症におけるノイロトロピン錠(NT)の臨床効果 ー二重盲検法によるノイロトロピン注射液との比較試験ー. 薬理と治療, **9**: 2027, 1981
- 9) 光延文裕ほか：ノイロトロピン錠の胃十二指腸粘膜に対する内視鏡的検討 ー非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)との比較検討ー. 新薬と臨床, **48**: 61, 1999
- 10) 呉晃一郎ほか：ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の鎮痛作用. 基礎と臨床, **15**: 2459, 1981
- 11) 浪松昭夫ほか：SART stress 動物の生理機能異常に対する vaccinia virus 接種家兔炎症皮膚抽出液の経口投与による防御効果. 応用薬理, **32**: 599, 1986
- 12) Toda, K. et al.: Antinociceptive Effects of Neurotropin in a Rat Model of Painful Peripheral Mononeuropathy. Life Sciences, **62**: 913, 1998
- 13) Saleh, M. R. et al.: Effects of Neurotropin on Hyperalgesia and Allodynia in Mononeuropathic Rats. Life Sciences, **63**: 1931, 1998
- 14) Suzuki, T. et al.: The Antiallodynic and Antihyperalgesic Effects of Neurotropin in Mice with Spinal Nerve Ligation. Anesthesia & Analgesia, **101**: 793, 2005
- 15) Hata, T. et al.: Mechanism of the Analgesic Effect of Neurotropin. Japan. J. Pharmacol., **48**: 165, 1988
- 16) Ohara, H. et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART-Stressed Animals: Effect of Neurotropin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York, P791, 1992
- 17) Ohara, H., et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART Stressed Rats; Effect of Neurotropin, in "Processing and Inhibition of Nociceptive Information", Eds. Inoki, R., et al., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, P239, 1992
- 18) Kawamura, M. et al.: Neurotropin Induces Antinociceptive Effect by Enhancing Descending Pain Inhibitory Systems Involving 5-HT₃ and Noradrenergic α_2 Receptors in Spinal Dorsal Horn. Life Sciences, **62**: 2181, 1998
- 19) Ohara, H. et al.: Release of Inflammatory Mediators by Noxious Stimuli; Effect of Neurotropin on the Release. Eur. J. Pharmacol., **157**: 93, 1988
- 20) 本村喜代二ほか：ノイロトロピン錠剤の薬理効果のサーモグラフィーによる評価. Biomedical Thermology, **8**: 188, 1988
- 21) 岡崎良平ほか：ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン)および非ステロイド性抗炎症薬のラット胃粘膜ならびに *in vitro* におけるプロスタグランジン産生に及ぼ

す影響, 新薬と臨床, **48**: 616, 1999

- 22) 河村稔ほか: SART ストレスマウスにおけるワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン)の鎮痛効果の持続性およびアミトリプチリンとの併用による鎮痛効果. 診療と新薬, **34**: 1125, 1997
- 23) 細江大上ほか: 臨床におけるノイロトロピンと併用薬物との相互作用を予測するための放射性標識基質を用いた *in vitro* 薬物動態試験. 医薬品研究, **38**: 369, 2007
- 24) 呉晃一郎ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の一般薬理作用. 基礎と臨床, **15**: 2442, 1981
- 25) 米田良三ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の一般薬理作用 ー補遺ー. 社内資料
- 26) 東口高志ほか: Vaccinia virus 接種家兔炎症皮膚抽出液 (Neurotropin)と非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用効果. 薬理と治療, **15**: 3673, 1987
- 27) 井上明文ほか: Vaccinia virus 接種家兔炎症皮膚抽出液 (Neurotropin)と腎疾患モデル動物の腎障害に対する影響. 薬理と治療, **15**: 3973, 1987
- 28) 三浦智士ほか: Neurotropin のウサギにおける局所刺激性試験 ー関節内投与による関節軟骨への影響ー. 医薬品研究 **17**: 261, 1986
- 29) 東口高志ほか: 実験的変形性関節症に対する Neurotropin の作用. 日薬理誌, **96**: 153, 1990
- 30) 大原啓敬ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の急性毒性試験. 薬理と治療, **9**: 1811, 1981
- 31) 菅原國一ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の亜急性毒性試験. 薬理と治療, **9**: 1817, 1981
- 32) 三上博輝ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物のラットにおける慢性毒性試験. 薬理と治療, **9**: 1825, 1981
- 33) 藤村一ほか: ワクシニアウイルス接種ウサギ炎症皮膚抽出物(NSP)のマウスにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 薬理と治療, **9**: 1757, 1981
- 34) 藤村一ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物(NSP)のマウス胎児の器官形成期における経口投与試験. 薬理と治療, **9**: 1773, 1981
- 35) 藤村一ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物のマウスにおける周産期および授乳期経口投与試験. 薬理と治療, **9**: 1791, 1981
- 36) 藤村一ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物(NSP)のウサギ胎児の器官形成期投与試験. 薬理と治療, **9**: 1807, 1981
- 37) 三上博輝ほか: ノイロトロピンの抗原性試験. 基礎と臨床, **15**: 2984, 1981
- 38) 山口和政ほか: ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の微生物を用いる変異原性試験. 社内資料

(注) 引用文献中の「NT」・「NSP」はノイロトロピンを表す。

XII. 参考資料

1. 外国での発売状況

	ノイロトロピン [®] 錠 4 単位	ノイロトロピン [®] 注射液 3.6 単位
国名	中華人民共和国	
販売名	神経妥楽平 [®] Neurotropin [®]	
一般名	牛痘疫苗接種家兔炎症皮膚提取物片 和訳: ワクシニアウイルス接種家兔炎症 皮膚抽出物錠	牛痘疫苗接種家兔炎症皮膚提取物注射 液 和訳: ワクシニアウイルス接種家兔炎症 皮膚抽出物注射液
剤形・規格	1 錠中、ワクシニアウイルス接種家兔炎 症皮膚抽出液 4.0 ノイロトロピン単位含 有	1 管 3mL 中、ワクシニアウイルス接種 家兔炎症皮膚抽出液 3.6 ノイロトロピン 単位含有
発売年	1995 年	
効能・効果 用法・用量	腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲 炎、変形性関節症	腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、 皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、蕁麻疹)に伴う 瘙癢、アレルギー性鼻炎
	通常、成人 1 日 4 錠を朝夕 2 回に分けて 経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。	通常成人 1 日 1 回 ノイロトロピン単位と して、3.6 単位 (1 管) を静脈内、筋肉内又 は皮下に注射する。なお、年齢、症状に より適宜増減する。
		スモン (SMON) 後遺症状の冷感・異常 知覚・痛み 通常成人 1 日 1 回 ノイロトロピン単位とし て、7.2 単位 (2 管) を静脈内に注射する。

海外での動向

1 米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health) において、ノイロトロピン[®]錠 4 単位を用いた下記の臨床研究が実施されている。

- 線維筋痛症に対するノイロトロピン[®]錠 4 単位の効果の検討
第 II 相試験。2006 年プロトコル追加、2007 年開始。

“Neurotropin to Treat Fibromyalgia”

Clinical Trials.gov Identifier: NCT00366535

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366535>

文献請求先

日本臓器製薬株式会社 学術部
〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目1番2号

製品情報に関するお問い合わせ先

弊社医薬情報担当者又は「くすりの相談窓口」に
お問い合わせください。

日本臓器製薬 くすりの相談窓口

TEL:06-6233-6085

土・日・祝日を除く 9:00~17:00

FAX:06-6233-6087

電子メール:okusuri@nippon-zoki.co.jp

日本臓器製薬