

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2013に準拠して作成

鎮痛剤

ソセゴン[®]錠25mgSosegon[®] Tablets 25mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品 ^{注1)} 、処方箋医薬品 ^{注2)} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 塩酸ペンタゾシン 28.2mg (ペンタゾシンとして 25.0mg)
一般名	和名：塩酸ペンタゾシン 洋名：Pentazocine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1997年 7月 2日 薬価基準収載年月日：1997年 9月12日 発売年月日：2012年10月 1日（製造販売承認承継による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：丸石製薬株式会社 提携：SANOFI
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2020年6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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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

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。

昭和 63 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）の位置付け並びに 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、平成 10 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、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、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①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（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 は原則として製剤の投与経路別（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。
- 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」による作成・提供は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 2013」においては、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利用することが原則である。

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もあり、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が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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	1
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）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	4
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	4
7. 溶出性	4
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 用法及び用量	5
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	6
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	6
2. 薬理作用	7
VII. 薬物動態に関する項目	7
1. 血中濃度の推移・測定法	7
2. 薬物速度論的パラメータ	8
3. 吸収	9
4. 分布	9
5. 代謝	11
6. 排泄	11
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	12
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13

7. 相互作用	14
8. 副作用	15
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	19
15. その他の注意	19
16. その他	19
IX. 非臨床試験に関する項目	19
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	20
X. 管理的事項に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	23
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
XI. 文献	23
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	25
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
XIII. 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペンタゾシンは米国スターリングウインスロップ社（現 SANOFI）で開発されたアゴニスト・アントゴニスト作用を有する非麻薬性鎮痛薬で、中枢を介して刺激伝導系を抑制することにより鎮痛効果を発現し、高度な疼痛に対しても強力な鎮痛効果が認められている。

ペンタゾシンの注射剤は癌性疼痛の鎮痛および麻酔前投薬、術中の麻酔補助として、1967年に米国において発売され、日本では1970年に発売されるなど、すでに広く臨床で使用されている。

癌性疼痛の治療には、鎮痛薬を一定の順序で選択していく WHO 方式癌疼痛治療法（三段階式鎮痛薬選択順序）が一般的に推奨されている。すなわち、投与すべき薬剤を疼痛の程度に応じて、第一段階には非オピオイド鎮痛薬、第二段階には弱オピオイド鎮痛薬、第三段階には強オピオイド鎮痛薬へと、段階的に切り替えていくものである。

非オピオイド鎮痛薬としては消炎鎮痛薬などが、強オピオイド鎮痛薬としてはモルヒネが一般的に用いられている。第二段階の弱オピオイド鎮痛薬としては麻薬指定医薬品であるコデインが用いられることが多く、外国ではその代替し得る経口鎮痛薬としてデキストロプロポキシフェンが用いられる。しかし、わが国においては適当な経口剤がなく、管理の容易な非麻薬指定のペンタゾシンの錠剤の開発が望まれていた。

塩酸ペンタゾシンを主剤とする経口用製剤ペンタゾシン錠は、1969年に米国で Talwin 錠として発売された。しかし、この錠剤を水に溶解し、抽出された塩酸ペンタゾシンを注射する形の乱用が問題となった。その後、米国スターリングウインスロップ社は1983年に麻薬拮抗薬であるナロキソン塩酸塩を添加した錠剤（Talwin Nx）を発売した。ナロキソン塩酸塩は非経口投与できわめて強いオピオイド拮抗作用を示すが、経口投与では肝の初回通過効果により速やかに代謝されるため拮抗作用を示さない。したがって非経口的にペンタゾシンとナロキソンを同時に投与するとペンタゾシンの薬理効果は消失するが、経口的に同時投与するとナロキソンは肝で代謝され、ペンタゾシンの活性のみが期待できる。

ここにおいて、ナロキソン塩酸塩を添加した塩酸ペンタゾシン錠の乱用防止効果が、医学的にも疫学的にも十分有効なものであると判断されたので、日本においてもナロキソン塩酸塩添加塩酸ペンタゾシン錠の開発が企画されることとなった。すなわち、グレラン製薬（現 あすか製薬）、三共（現 第一三共）、山之内製薬（現 アステラス製薬）およびスターリングウインスロップ株式会社の4社による共同開発を実施した。

ソセゴン錠 25mg は、1997年7月2日に山之内製薬（現 アステラス製薬）が製造販売承認を取得し、2012年10月1日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・非麻薬性の中枢性鎮痛剤である。
- ・1回1～2錠の投与で、各種癌に伴う軽度～中等度の疼痛を改善する。（「V. 治療に関する項目」参照）
- ・注射化による乱用防止のための製剤的工夫が施されている。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- ・服用しやすい小型のフィルムコーティング錠である。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- ・承認時までの臨床試験では、3,302例中659例（19.96%）に、市販後の使用成績調査では、2,223例中385例（17.32%）に副作用が認められた。その主なものは、悪心、嘔吐等であった。（再審査結果通知：2006年12月）なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、呼吸抑制、依存性、無顆粒球症が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

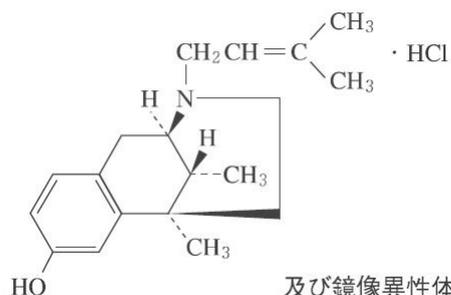
1. 販売名

- (1) 和名 ソセゴン錠 25mg
- (2) 洋名 Sosegon Tablets 25mg
- (3) 名称の由来 不明（SOSEGON、ソセゴンはサノフィーアベンティス・ユー・エス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニーの登録商標である。）

2. 一般名

- (1) 和名（命名法） 塩酸ペンタゾシン
- (2) 洋名（命名法） Pentazocine Hydrochloride
- (3) ステム 6,7-ベンゾモルファン系麻薬拮抗剤／アゴニスト：-azocine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₇NO · HCl

分子量：321.88

5. 化学名（命名法）

(±)-(2*RS*, 6*RS*, 11*RS*)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：塩酸ペンタゾシン錠；SY錠

ナロキソン塩酸塩添加 塩酸ペンタゾシン錠；GSY-25錠

7. CAS 登録番号

64024-15-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）又は酢酸（100）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくい。

溶 媒	本品1gを溶解する溶媒の量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
クロロホルム*	5	溶けやすい
エタノール（95）	16	やや溶けやすい
酢酸（100）	20	やや溶けやすい
水	33	やや溶けにくい
無水酢酸	746	溶けにくい
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない

*溶解速度は遅く、飽和溶解時の溶媒量＝3mL（20℃）

(3) 吸湿性

塩酸ペンタゾシンを 40℃、80%RH 並びに 50℃、80%RH の条件下に 6 ヶ月間放置した。その結果、80%RH の条件下の検体でごくわずかに吸湿がみられた以外は差がみられず、湿度に対して安定であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 248℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

滴定法による pKa₁（NH）は 8.0 及び吸光度法による pKa₂（OH）は 9.8 であった。

(6) 分配係数

塩酸ペンタゾシンは水溶液中で複雑な解離平衡を伴うため、疎水性・親水性の度合いを評価するパラメーターとして分配比を用いたので以下に示す。

比 (37°C)

水相	水	0.1mol/L HCl	pH3.0	pH5.0	pH7.0	pH9.0	pH11.0
分配比 (1-オクタノール/水相)	1.7	1.1	0.1	0.4	22.8	88.9	116.9

(pH3.0~11.0 は Britton-Robinson 緩衝液を使用)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = 0.00^\circ$ (エタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない)吸光度 : $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (278nm) 59.9~63.4 (乾燥後、0.1g、0.01mol/L 塩酸試液、1000mL)

pH=4.0~6.0 [水溶液 (1→100)]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(n=3)

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期	室温	24ヵ月	ガラス瓶密栓	変化なし
温度	45°C	3ヵ月	褐色ガラス瓶密栓	変化なし
	56°C	5ヵ月	褐色ガラス瓶密栓	変化なし
湿度	37°C 74%RH	3ヵ月	遮光、シャーレ開放	変化なし
	45°C 85%RH	4ヵ月	遮光、シャーレ開放	変化なし
	50°C 80%RH	4ヵ月	遮光、ガラス瓶開栓	変化なし
	60°C 81%RH	4ヵ月	遮光、ガラス瓶開栓	変化なし
光	フェードメーター	3時間	ポリエチレン袋	微かに黄色を呈す
	日光照射 (10月~12月)	3ヵ月	シャーレ密閉	黄色味を帯びる

試験項目 : (1) 性状、(2) 紫外吸収スペクトル、(3) 吸光度、(4) 乾燥減量、

(5) クロマトグラフ法 a.TLC法 b.GC法、(6) 定量 a.GC法 b.非水滴定法

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法 (極大波長 276~280nm)

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

(3) 塩化物の定性反応

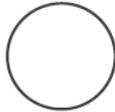
4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルム コーディング 錠	白色				MI210
		直径	厚さ	重量	
		6.7mm	3.1mm	0.105g	

(2) 製剤の物性

崩壊試験 : 最大値 6.5 分 最小値 3.8 分 平均値 : 5.2 分

〔日局一般試験法 (操作法 (2))、試験液 : 水、補助盤 : 使用しない〕

(3) 識別コード

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(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 塩酸ペンタゾシンを 28.2 mg（ペンタゾシンとして 25.0mg）含有

(2) 添加物

ナロキソン塩酸塩 0.278mg（ナロキソンとして 0.25mg）、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

(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

(ソセゴン錠 25mg : n=3)

試験方法	条件	保存期間	包装形態	結果	試験項目	
長期保存試験	25℃ 60%RH	36ヵ月	PTP包装品	変化は認められない	a, c, e, g	
苛酷試験	温度	40℃	6ヵ月	ガラス瓶乾燥剤品	変化は認められない	a~f
	湿度	25℃ 75%RH	12ヵ月	無包装	変化は認められない	a~f
		40℃ 75%RH	6ヵ月	無包装	変化は認められない	a~f
	光	蛍光灯照射	126万Lux/h (累積照度)	無包装 シャーレ上	変化は認められない	a, c, d, e

試験項目：a：性状（外観）、b：確認試験、c：崩壊試験、d：類縁物質、
e：含量試験（塩酸ペンタジン、ナロキソン塩酸塩）、f：溶出試験、g：乾燥減量

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（物理化学的変化）

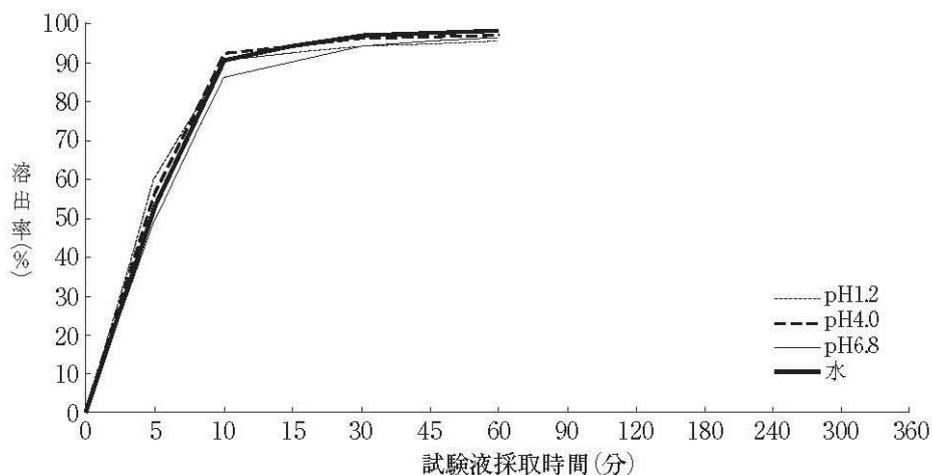
該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm、試験液 水

結果：本剤の溶出率が 15 分において 80%以上であり、適合である。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

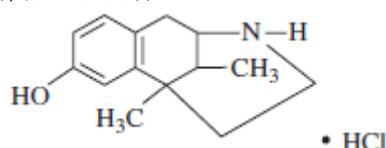
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

分解物：NH体



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

添加物 ナロキソン塩酸塩の理化学的知見

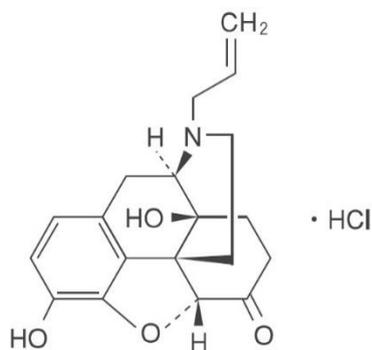
一般名：ナロキソン塩酸塩 (Naloxone Hydrochloride)

化学名：(5*R*, 14*S*)-17-Allyl-4, 5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₁NO₄・HCl

分子量：363.84

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶解やすく、メタノールにやや溶解やすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶解にくく、無水酢酸に極めて溶解にくい。

吸湿性である。光によって着色する。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

各種癌における鎮痛

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回ペンタゾシンとして 25～50mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。必要に応じ追加投与する場合には、3～5 時間の間隔をおく。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

各種癌における鎮痛を目的とした二重盲検比較試験における本剤の有効率は「有効」以上で71.4% (85/119) であり、有用性が認められている¹⁻³⁾。

(3) 臨床薬理試験

ナロキソン塩酸塩非添加製剤による検討

健康成人男子各6例に塩酸ペンタゾシンを37.5～75mgを経口単回投与した結果、37.5mg投与群では1例に眠気、2例にめまいが、75mg投与群では3例に眠気、2例に悪心嘔吐、1例に発汗が認められた。また、理学検査及び臨床検査値については本剤によると思われる異常変動は認められなかった⁴⁾。

注) 本剤の各種癌における鎮痛に対して承認されている用法・用量は、25～50mg、必要に応じ3～5時間間隔投与である。

(4) 探索的試験

塩酸ペンタゾシン錠 (ナロキソン塩酸塩非添加) を投与された癌性疼痛を有する患者665例において、有効率 (有効以上) は12.5mgで11.8% (8/68例)、25mg投与で67.7% (180/266例)、50mg投与で72.1% (158/219例) であり、1回25mg以上で癌性疼痛に良好な鎮痛効果を示した¹⁻³⁾。(社内集計：引用に示した文献は現在公開されているもののみ記載した。)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

ナロキソン塩酸塩非添加製剤による検討

癌性疼痛患者16例に二重盲検交叉比較試験法により塩酸ペンタゾシン錠25mg (15例)、50mg (14例)、ペンタゾシン15mg注射剤 (16例) を各群1週間経口又は筋肉内投与した。総合判定で「有効」以上と判定された症例は、25mg錠群46.7% (7/15例)、50mg錠群71.4% (10/14例)、15mg注射群75.0% (12/16例) であり、塩酸ペンタゾシン錠50mgはペンタゾシン注射液15mgの筋肉内投与とほぼ同程度の鎮痛効果を有する事が確認された¹⁾。

2) 比較試験

ナロキソン塩酸塩添加製剤 (GSY25錠) による検討

癌性疼痛患者66例に無作為割付け (登録センター方式) による2群間非盲検比較試験方式によりGSY25錠2錠又はペンタゾシン注射液15mgを単回経口又は筋肉内投与した。

GSY25錠は1回50mgの投与でペンタゾシン注射液15mgとほぼ同程度の鎮痛効果と安全性を有する事が確認された⁵⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

高齢者における年齢別鎮痛効果 (2,150例) 並びに副作用 (2,212例) を集計した。65歳未満64.6% (1,217/1,885)、65～80歳未満73.4% (188/256)、80歳以上66.7% (6/9) で各年齢層において、ほぼ同程度の有効率を示した。また、副作用は65歳未満22.4% (435/1,940)、65～80歳未満22.4% (59/263)、80歳以上11.1% (1/9) であり、臨床検査値異常も頻度・内容に差を認めなかった。(社内集計)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ペンタゾシン、モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、エプタゾシン臭化水素酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペンタゾシンは中枢神経における刺激伝導系を抑制することにより、鎮痛効果を発現する(イヌ) 6)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

鎮痛作用

化学刺激(マウス酢酸 writhing 法 7)、ラットアセチルコリン動注法 7,8)及び電気刺激(ラット尾部電気刺激法 7)、ネコ屈曲反射法 7,8)、ウサギ歯髄刺激法 8)による疼痛反応に対する鎮痛効果試験においてペンタゾシン(20~200mg/kg p.o.)の効力は、リン酸コデインの約1/3~1倍、アスピリンの約3.5倍であった。経口投与した場合15分以内に鎮痛効果が発現し、その後約60分持続する(ラットアセチルコリン動注法 7,8)。

また、本剤中に添加されているナロキソン量(1錠あたり0.25mg)では、経口投与により全量が肝初回通過効果による速やかな代謝を受け 9,10)、作用を発現せず、ペンタゾシンの薬理作用を阻害することはない。しかし、本剤を注射投与した場合、ナロキソンはペンタゾシンの薬理作用に拮抗する。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 塩酸ペンタゾシン ①健康成人男性における検討」の項参照

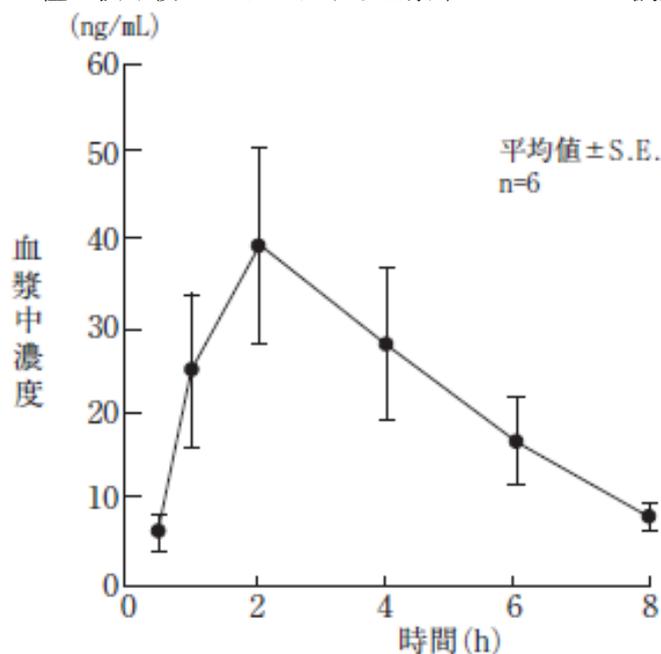
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 塩酸ペンタゾシン

①健康成人男性における検討

健康成人男性6例に塩酸ペンタゾシン錠(ペンタゾシンとして50mg含有)を経口投与した時、ペンタゾシンの最高血漿中濃度(Cmax)とその到達時間(Tmax)及び半減期は下記のとおりであった 11)。

経口投与後のヒトにおける血漿中ペンタゾシン濃度



Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	半減期 (min)
2	19~86	98~192

②肝障害患者における検討〈外国人データ〉

肝硬変患者と健康成人にペンタゾシン 0.4mg/kg をクロスオーバー法で静脈内及び経口投与し、ペンタゾシンの血中クリアランス、 β 相半減期及び生物学的利用率を比較した結果、肝硬変患者においては健康人と比較してペンタゾシンの血中クリアランスは約 1/2 に低下して半減期は 1.7 倍に長くなり、生物学的利用率は約 3.8 倍に増加した¹²⁾。

肝障害患者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

健康成人と肝硬変の被験者に関する薬物動態学データ

	ペンタゾシン	
	健康成人 (n=4)	肝硬変患者 (n=8)
血中クリアランス (mL/min)	1.246±236	675±296
腎クリアランス (mL/min)	45±107	75±29
見かけの分布容積 (L)	415±107	356±94
定常状態での分布容積 (L)	342±188	306±77
後期相半減期 (min)	230±28	396±115
生物学的利用率	0.18±0.05	0.68±0.21

Mean±S.D.

③高齢者における検討〈外国人データ〉

若年 (22~48 歳) の健康成人 (8 例)、術後患者 (1 例) 及び高齢 (60~90 歳) の術後患者 (5 例) および疼痛患者 (3 例) にペンタゾシンをそれぞれ 30mg、80mg、45~60mg、30mg を静脈内投与した時、高齢者では健康人と比較して総クリアランスが約 1/2 に低下し、消失半減期は約 1.6 倍に延長した。

高齢者に本剤を投与する場合には、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

	症例数	投与量	総クリアランス (mL/min/kg)	半減期 (h)
若年層	健康成人 (8例) 術後患者 (1例)	30mg 80mg	22.1±4.1	2.5±0.7
高齢層	術後患者 (5例) 疼痛患者 (3例)	45~60mg 30mg	11.7±3.6	4.1±1.2

Mean±S.D.

2) ナロキソン塩酸塩〈外国人データ〉

健康成人に [³H] ナロキソン 125 μ g を静脈内投与、又は 100 μ g を経口投与し、血漿中放射能及び未変化のナロキソンを測定した結果、経口投与の場合は急速に吸収され、投与後 15 分の血漿中放射能は静脈内投与の同時点の放射能の 75% に達したが、血漿中に存在したのは活性のない代謝物でナロキソンは存在しなかった¹⁴⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

塩酸ペンタゾシン〈外国人データ〉¹⁵⁾

(健康成人男子 5 名、50mg×2 経口または 30mg 静脈内投与)

バイオアベイラビリティ: 18.4±7.8%

AUC (経口): 13.82±6.71 μ g・min/mL

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

塩酸ペンタゾシン (外国人データ) ¹⁶⁾

1) 健康成人 (20 例) : 61.1±3.0% (平衡透析法)

2) 脳神経外科手術後の患者 (22 例) : 65.8±6.0% (平衡透析法)

3. 吸収

「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考) (ラット)

1) 塩酸ペンタゾシン

ラット (100mg/kg、経口投与) を用いた検討では、塩酸ペンタゾシンは血液-脳関門を通過し、脳/血清濃度比は 30 分で 0.60、1 時間では 1.26 でこの値は時間の経過とともに増加した ²²⁾。

2) ナロキソン塩酸塩

ラット (5mg/kg、静脈内投与) を用いた検討では、血清中濃度は 5 分後で 1.45±0.1 μg/mL、15 分後で 0.82±0.08 μg/mL であり、脳内濃度は 5 分後で血清中濃度の 4.6 倍、5 分以降も 2.7~3.2 倍であった。脳内ナロキソン濃度の減少曲線は血清のそれと平行した ¹⁷⁾。

ラット (5mg/kg、皮下投与) を用いた検討では、ナロキソン塩酸塩は血液-脳関門を通過し、ピーク脳内濃度は 15 分以内であり、1 時間以内に 50%減少した ¹⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考) (ラット)

塩酸ペンタゾシン ¹⁹⁾

妊娠ラット (100mg/kg、経口投与) での検討では、塩酸ペンタゾシンは胎仔にはほとんど分布がみられず、胎盤にわずかに認められた。

(3) 乳汁への移行性

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

(参考)

[塩酸ペンタゾシンの組織内濃度] ¹⁹⁾

1) 単回投与

ラット (1mg/kg、経口投与) を用いて全身オートラジオグラムを作成した。投与 15 分後に消化管内及び胃壁に高い放射線推移を示し、次いで肝臓、腎臓、肺に高く、唾液腺、ハーダー腺にも分布した。

[³H] 塩酸ペンタゾシンを雌性ラットに単回経口投与後の放射能の組織内分布

組織名	投与量に対する%/g湿重量						
	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
血液	0.107±0.020	0.071±0.020	0.059±0.009	0.043±0.005	0.049±0.001	0.030±0.003	0.002±0.000
血漿	0.245±0.056	0.161±0.036	0.118±0.024	0.082±0.012	0.120±0.011	0.059±0.012	0.002±0.000
肝臓		1.160±0.410	0.364±0.125	0.294±0.053	0.349±0.067	0.214±0.056	0.010±0.001
腎臓		0.425±0.111	0.238±0.056	0.218±0.049	0.249±0.015	0.193±0.020	0.022±0.006
脾臓		0.078±0.020	0.067±0.019	0.046±0.014	0.061±0.002	0.036±0.003	0.006±0.001
卵巣		0.084±0.023	0.095±0.029	0.053±0.008	0.058±0.009	0.040±0.002	0.003±0.001
子宮		0.092±0.019	0.048±0.022	0.047±0.011	0.040±0.002	0.035±0.005	0.003±0.001

(注) 投与量 : 1mg/kg

Mean±S.E. (n=3)

[³H] 塩酸ペンタゾシンを雄性ラットに単回経口投与後の放射能の組織内分布

組織名	投与量に対する%/g湿重量							
	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間	72時間
血液	0.0791±0.011	0.090±0.018	0.034±0.009	0.012±0.001	0.020±0.003	0.020±0.001	0.002±0.000	N.D.
血漿	0.164±0.047	0.221±0.035	0.058±0.019	0.024±0.006	0.035±0.009	0.040±0.005	0.002±0.000	N.D.
肝臓	/	1.250±0.150	0.089±0.008	0.159±0.022	0.214±0.033	0.092±0.007	0.023±0.005	N.D.
腎臓	/	0.635±0.174	0.210±0.065	0.104±0.022	0.119±0.016	0.129±0.026	0.014±0.003	N.D.
肺	/	0.107±0.022	0.039±0.015	0.015±0.003	0.021±0.004	0.022±0.005	0.002±0.000	/
心臓	/	0.053±0.004	0.020±0.007	0.009±0.001	0.011±0.002	0.012±0.001	N.D.	/
脾臓	/	0.037±0.004	0.017±0.006	0.006±0.001	0.011±0.001	0.008±0.001	0.002±0.000	/
副腎	/	0.086±0.013	0.072±0.019	0.021±0.011	0.056±0.012	0.020±0.005	0.002±0.001	/
膵臓	/	0.080±0.007	0.028±0.007	0.034±0.013	0.033±0.003	0.026±0.010	0.003±0.001	N.D.
甲状腺	/	0.148±0.025	0.040±0.011	0.064±0.009	0.124±0.036	0.013±0.002	N.D.	/
大脳	/	0.008±0.001	0.006±0.003	0.002±0.001	0.007±0.002	0.004±0.001	N.D.	/
小脳	/	0.007±0.001	0.004±0.001	0.002±0.000	0.005±0.001	0.003±0.001	N.D.	/
精巣	/	0.025±0.004	0.014±0.005	0.004±0.000	0.008±0.001	0.010±0.002	0.002±0.000	/
白色脂肪	/	0.037±0.005	0.034±0.020	0.004±0.000	0.021±0.002	0.004±0.001	N.D.	/
筋肉	/	0.026±0.010	0.004±0.000	0.006±0.001	0.007±0.000	0.005±0.000	0.002±0.000	/
胃	/	0.450±0.121	0.383±0.113	0.162±0.044	0.965±0.301	0.143±0.068	0.004±0.001	/
腸	/	0.704±0.235	0.281±0.124	0.139±0.028	0.081±0.011	0.139±0.047	0.005±0.001	/

(注) 投与量：1mg/kg Mean±S.E. (n=3)

N.D.=検出限界以下

2) 反復投与²⁰⁾

ラット(1mg/kg、2週間経口投与)を用いた検討では、投与期間中各臓器内濃度はほぼ一定の値を保っており、特に上昇する傾向は認められなかった。

[³H] 塩酸ペンタゾシンをラットに反復経口投与したときの組織内濃度

組織名	1日	7日	14日			
	1時間	1時間	1時間	4時間	24時間	72時間
血液	0.223±0.018	0.169±0.018	0.230±0.057	0.084±0.014	0.020±0.001	0.009±0.003
血漿	0.377±0.020	0.355±0.029	0.548±0.063	0.145±0.022	0.022±0.001	0.014±0.010
肝臓	0.435±0.118	1.127±0.023	0.891±0.265	0.409±0.067	0.166±0.024	0.108±0.028
腎臓	0.706±0.132	0.605±0.157	0.741±0.156	0.409±0.044	0.092±0.007	0.041±0.001
肺	0.198±0.060	0.205±0.064	0.170±0.026	0.079±0.008	0.019±0.002	0.009±0.002
心臓	0.077±0.034	0.101±0.015	0.121±0.027	0.044±0.006	0.017±0.002	0.011±0.001
脾臓	0.059±0.003	0.074±0.01	0.075±0.016	0.056±0.003	0.024±0.002	0.016±0.002
副腎	0.152±0.037	0.164±0.026	0.133±0.020	0.073±0.006	0.026±0.002	0.035±0.003
膵	0.134±0.021	0.140±0.016	0.157±0.041	0.087±0.005	0.023±0.006	0.026±0.003
甲状腺	0.111±0.018	0.199±0.029	0.104±0.022	0.053±0.006	0.020±0.002	0.013±0.004
大脳	0.013±0.0003	0.021±0.005	0.030±0.005	0.020±0.004	0.018±0.003	0.013±0.001
小脳	0.020±0.001	0.042±0.011	0.037±0.002	0.023±0.003	0.016±0.003	0.013±0.001
精巣	0.048±0.0006	0.063±0.005	0.081±0.015	0.041±0.005	0.020±0.001	0.015±0.001
脂肪	0.043±0.008	0.042±0.010	0.079±0.043	0.018±0.002	0.006±0.001	0.005±0.001
筋肉	0.062±0.005	0.062±0.011	0.056±0.009	0.032±0.003	0.012±0.002	0.008±0
胃	0.893±0.338	1.038±0.328	0.431±0.121	0.079±0.027	0.015±0.002	0.018±0.007
小腸	1.793±0.482	1.609±0.376	0.912±0.245	0.197±0.070	0.015±0.001	0.015±0.001

単位：μg/g、mL (放射能濃度をペンタゾシンに換算して表した)

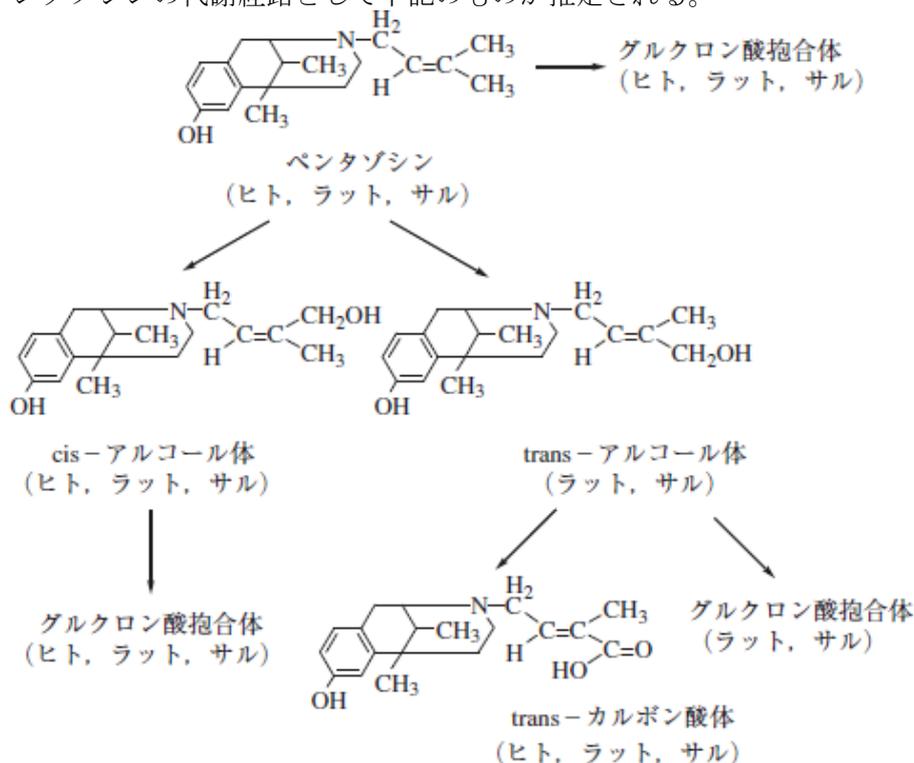
Mean±S.E. (n=3)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 塩酸ペンタゾシン^{11,19,21,22,23)}

塩酸ペンタゾシンの代謝経路として下記のものが推定される。



2) ナロキソン塩酸塩^{24,25)}

ヒトにおけるナロキシソンの代謝経路としては、グルクロン酸抱合 (ナロキソン-3-グルクロン酸抱合体)、N-脱アルキル化反応 (ノルナロキソン) 及び6-ケト基の還元反応 (6 α -ナロキソール) の3経路が確認されており、主代謝物はナロキソン-3-グルクロン酸抱合体であると報告されている。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

ペンタゾシン代謝物である *trans*-カルボン酸体及び *trans*-アルコール体は、鎮痛作用をほとんど示さなかった。

また、*cis*-アルコール体も *trans*-カルボン酸体と同様に鎮痛作用はないとされることから、代謝物による鎮痛作用への寄与はほとんどないと考えられる。

中枢一般薬理作用に関しては、経口投与では代謝物のいずれも鎮痛作用を示さなかった^{26,27)}。

(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) 排泄部位及び経路

「VII. 6. (3) 排泄速度」の項参照

(2) 排泄率

「VII. 6. (3) 排泄速度」の項参照

(3) 排泄速度

1) 塩酸ペンタゾシン (健康成人)

健康成人において、塩酸ペンタゾシン投与後24時間まで尿中へはペンタゾシン、*cis*-アルコール体及び *trans*-カルボン酸体がそれぞれ17.9%、24.3%及び28.1%が排泄され、総排泄率は投与量の70.4%であった¹¹⁾。

投与後48時間までの糞中排泄は投与量の2%以下であった²⁸⁾。

2) ナロキソン塩酸塩〈外国人データ〉¹⁴⁾

健康人に [³H] ナロキソン 125 μg を静脈内投与、又は 100 μg を経口投与した結果、いずれの投与経路でも放射能の尿中排泄は速く、6 時間で投与量の 24~37% が排泄され、48~72 時間ではほとんど排泄されなかった。

[³H] ナロキソン 100 μg を経口投与したとき、投与後 72 時間までの放射能の尿中総排泄率は投与量の 59.1% であった。排泄された代謝物は有機溶媒に抽出されなかったことから抱合体と考えられた。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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】

本剤を注射しないこと。[本剤にはナロキソンが添加されているため、水に溶解して注射投与しても効果なく、麻薬依存患者では禁断症状を誘発し、また肺塞栓、血管閉塞、潰瘍、膿瘍を引き起こすなど、重度で致死的な事態を生じることがある。]

(解説)

米国において、塩酸ペンタゾシン（ナロキソン塩酸塩非添加）を水に溶解し乱用目的に使用された事例があることから、記載した項目である。本剤には、乱用防止のため、ナロキソン塩酸塩が添加されている。そのため本剤を水に溶解し、注射投与するとペンタゾシン作用に対するナロキシソンの拮抗作用がみられるので、麻薬依存患者では禁断症状を誘発する可能性がある。なお、経口投与した場合、ナロキソンは肝臓での初回通過効果で急速に代謝され、血中から消失することから、ペンタゾシン作用に対するナロキシソンの拮抗作用は現れない。本剤を水に溶解し、注射投与した症例において、錠剤の不溶成分（賦形剤：結晶セルロースおよびトウモロコシデンプンなど）が血液によって運ばれることにより、肺塞栓、血栓症および血管の閉塞を引き起こす。また、注射部位の局所の痛みと壊死性組織損傷（皮膚潰瘍および膿瘍の形成）が報告されている²⁹⁻³¹⁾。

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）】

- (1) ペンタゾシン又はナロキソンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 頭部傷害がある患者又は頭蓋内圧が上昇している患者 [頭蓋内圧が上昇することがある。]
- (3) 重篤な呼吸抑制状態にある患者及び全身状態が著しく悪化している患者 [呼吸抑制を増強することがある。]
- (4) ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者 [オピオイド離脱症状（又はその悪化）があらわれるおそれがある。]（「7. 相互作用 (1)」の項参照）

(解説)

- (1) 問診の結果、ペンタゾシンまたはナロキソンによる発疹等の過敏症の既往が判明した場合は、より重篤な症状が発現する可能性があるため、本剤の投与を避けること。
- (2) 本剤を投与することにより、呼吸抑制を生じることがある。その結果、血中の二酸化炭素分圧が高まり、これが脳内血管を拡張し、頭蓋内圧が上昇することが考えられるので、頭部傷害がある患者又は頭蓋内圧が上昇している患者には本剤の投与を避けること。
- (3) 本剤は呼吸中枢を抑制し、血中の二酸化炭素分圧に対する感受性を低下させることによる、中枢性鎮痛剤に特有の呼吸抑制メカニズムを有している。そのため、既に呼吸抑制状態にある患者および全身状態が悪化している患者には本剤の投与を避けること。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）
- (4) μ オピオイド受容体拮抗剤であるナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）が本剤に対して競合的に阻害することで、本剤の離脱症状を起こすおそれや、本剤の効果を減弱させるおそれがある。そのため、ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者には本剤の投与を避けること。（「Ⅷ. 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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) 薬物依存の既往歴のある患者
- (2) 麻薬依存患者〔軽度の麻薬拮抗作用が認められているので、ときとして禁断症状を呈することがある。〕
- (3) 胆道疾患のある患者〔大量投与した場合 Oddi 氏筋を収縮する。〕
- (4) 心筋梗塞患者〔肺動脈圧及び血管抵抗を上昇させる。〕
- (5) 肝機能障害のある患者〔本剤の作用が増強するおそれがある。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照）〕
- (6) 高齢者（「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 本剤を投与することにより、依存性が発現する可能性がある。問診の結果、薬物依存の既往歴のある患者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察するよう注意すること。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）
- (2) 本剤は、麻薬（モルヒネ等）と拮抗する作用（ μ 受容体拮抗作用）が認められているので、本剤を投与することにより、禁断症状を呈することがある³²⁾。本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するよう注意すること。
- (3) 本剤を大量投与することにより、Oddi 氏筋（Oddi 括約筋）が収縮することがある。胆道疾患のある患者はさらに胆汁が流れにくくなる可能性があるため、患者の状態を十分に観察するよう注意すること。
- (4) 本剤を投与することにより肺動脈圧及び血管抵抗を上昇させることがあるため、心筋梗塞の患者に投与する場合は、患者の状態を十分に観察するよう注意すること。
- (5) ペンタゾシン 0.4mg/kg をクロスオーバー法で静脈内投与及び経口投与を行い、健康成人と肝硬変患者における本剤の薬物動態を検討した試験では、血中クリアランスは健康成人の約 1/2 に低下、半減期は約 1.7 倍に延長、生物学的利用率は約 3.8 倍に増加した¹²⁾。（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 塩酸ペンタゾシン ①健康成人男性における検討」参照）
この結果より、肝機能障害のある患者に本剤を投与するときは、投与量、投与間隔の適切な調節が必要となる。
- (6) 高齢者では高い血中濃度が持続する傾向等が認められている。低用量から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与することが必要である。（「VIII. 9. 高齢者への投与」「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) **眠気、めまい、ふらつき等**があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない**よう注意すること。
- (2) 連用により**薬物依存**を生ずることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。特に薬物依存の既往歴のある患者には注意すること。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

（解説）

- (1) 本剤は鎮痛作用とともに鎮静作用を有しており、承認時及び市販後の使用成績調査では傾眠・眠気 73 例（1.32%）、めまい 199 例（3.60%）、ふらつき 109 例（1.97%）等がみられている。本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意が必要である。
- (2) 本剤は μ オピオイド受容体の部分作動薬であるため、長期連用すると依存性を生じることがあるので、観察を十分に行うことが大切である。特に薬物依存の既往歴がある患者には注意して投与すること。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の離脱症状を起こすおそれがある。また、本剤の鎮痛作用を減弱させるため、効果を得るために必要な用量が通常用量より多くなるおそれがある。	μ オピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

(解説)

μ オピオイド受容体拮抗剤であるナルメフェン塩酸塩水和物（販売名：セリンクロ錠）が本剤に対して競合的に阻害することで、本剤の離脱症状を起こすおそれや、本剤の効果を減弱させるおそれがある。そのため、本剤とナルメフェン塩酸塩水和物は併用しないこと。（「Ⅷ. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」（4）参照）

(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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モルヒネ製剤	本剤の作用が増強されることがある。併用が必要な場合には、一方又は両方の投与量を必要に応じて減らすこと。また、本剤は高用量において、モルヒネの作用に拮抗することがあるので、通常、モルヒネとの併用は避けること。	ペンタゾシンの作用は、脳内オピオイドレセプターの飽和濃度に左右される。
中枢性鎮痛剤 ブプレノルフィン塩酸塩、 エプタゾシン臭化水素酸塩等 ベンゾジアゼピン誘導体・その他の鎮静剤 ジアゼパム、ニトラゼパム、メダゼパム等 中枢性薬剤（睡眠剤等） バルビツール酸誘導体（フェノバルビタール等） アルコール	本剤の作用が増強されることがある。併用が必要な場合には、一方又は両方の投与量を必要に応じて減らすこと。	中枢神経系が抑制されることによると考えられる。
セロトニン神経系賦活作用を有する抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩等	抗うつ剤の作用が増強され不安感、悪心、発汗、潮紅等が起こるおそれがある。併用が必要な場合には、一方又は両方の投与量を必要に応じて減らすこと。	中枢のセロトニン作動活性を増強すると考えられる。外国において、セロトニン神経系賦活を作用機序とする抗うつ剤（フルオキセチン）投与患者でセロトニン神経系賦活作用の増強に由来すると考えられる症状（不安感、悪心、発汗、潮紅等）が認められたとの報告がある。
メサドン塩酸塩	メサドン塩酸塩の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤はメサドン塩酸塩の作用する μ 受容体の部分アゴニストである。

動物実験(ウサギ)においてサリチルアミドとの併用によりペンタゾシンのCmaxが約2倍程度高くなり、サリチルアミドのCmaxは過剰のペンタゾシンを併用することにより約2.5倍となるとの報告³³⁾があるので、併用しないことが望ましい。また、やむをえず併用する場合には本剤を減量するなど注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験では、3,302例中659例(19.96%)に、市販後の使用成績調査では、2,223例中385例(17.32%)に副作用が認められた。その主なものは、悪心、嘔吐等であった。
(再審査結果通知：2006年12月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー** (いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので観察を十分に行い、顔面蒼白、呼吸困難、チアノーゼ、血圧下降、頻脈、全身発赤、血管浮腫、蕁麻疹等の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。
- 2) **呼吸抑制** (頻度不明)：呼吸抑制がみられることがある。このような場合には、酸素吸入(必要に応じて人工呼吸)か、又はドキサプラムの投与が有効であるが、麻薬拮抗剤(レバロルフアン)は無効である。
- 3) **依存性** (頻度不明)：連用により薬物依存を生ずることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。特に薬物依存の既往歴のある患者には注意すること。また、連用後、投与を急に中止すると、振戦、不安、興奮、悪心、動悸、冷感、不眠等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量すること。
- 4) **無顆粒球症** (頻度不明)：無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		めまい、ふらつき、発汗、傾眠	幻覚、興奮、頭痛、頭重、不安、もうろう状態、酩酊感、冷汗、浮遊感、不眠、振戦、意識障害	
循環器			熱感、顔面潮紅、動悸、血圧上昇、血圧低下、顔面蒼白	
消化器	悪心	嘔吐	口渇、食欲不振、腹部膨満感、胃部不快感、腹痛、便秘	
過敏症^{注)}			発疹	多形紅斑
血液			貧血、赤血球減少、白血球減少	
肝臓			肝機能異常	
泌尿器			排尿障害、尿閉	
その他			倦怠感、不快感、発熱、悪寒、脱力感	疲労感

注) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用・感染症の発現状況

	承認時迄の状況	使用成績調査 (1997年7月2日～ 2003年7月1日)	合計
調査施設数	160	407	567
調査症例数	3,302	2,223	5,525
副作用等の発現症例数	659	385	1,044
副作用等の発現件数	930	626	1,556
副作用等の発現症例率(%)	19.96	17.32	18.90

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数及び件数 (発現率 (%))		
皮膚・皮膚付属器障害	2 (0.06)	5 (0.22)	7 (0.13)
湿疹	0	2 (0.09)	2 (0.04)
眼瞼そう痒感	0	1 (0.04)	1 (0.02)
発疹	2 (0.06)	2 (0.09)	4 (0.07)
中枢・末梢神経系障害	240 (7.27)	126 (5.67)	366 (6.62)
からだのこわばり	1 (0.03)	0	1 (0.02)
ろれつがまわらない	0	1 (0.04)	1 (0.02)
意識混濁	0	2 (0.09)	2 (0.04)
意識障害	0	1 (0.04)	1 (0.02)
酩酊 (感)・陶酔感	4 (0.12)	1 (0.04)	5 (0.09)
もうろう状態	6 (0.18)	16 (0.72)	22 (0.40)
四肢振戦	0	1 (0.04)	1 (0.02)
手指振戦	0	1 (0.04)	1 (0.02)
頭痛・頭重 (感)	30 (0.91)	10 (0.45)	40 (0.72)
手指しびれ (感)	0	1 (0.04)	1 (0.02)
全身しびれ (感)	0	1 (0.04)	1 (0.02)
尿失禁	0	1 (0.04)	1 (0.02)
歩行障害	0	1 (0.04)	1 (0.02)
めまい	150 (4.54)	49 (2.20)	199 (3.60)
立ちくらみ	0	1 (0.04)	1 (0.02)
ふらつき (感)	45 (1.36)	64 (2.88)	109 (1.97)
ふわふわ感	3 (0.09)	0	3 (0.05)
もやもや感	1 (0.03)	0	1 (0.02)
自律神経系障害	189 (5.72)	2 (0.09)	191 (3.46)
発汗	186 (5.63)	1 (0.04)	187 (3.38)
冷汗	3 (0.09)	1 (0.04)	4 (0.07)
視覚障害	2 (0.06)	1 (0.04)	3 (0.05)
眼のチカチカ	1 (0.03)	1 (0.04)	2 (0.04)
複視	1 (0.03)	0	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	0	2 (0.09)	2 (0.04)
耳鳴	0	1 (0.04)	1 (0.02)
車酔い	0	1 (0.04)	1 (0.02)
精神障害	38 (1.15)	52 (2.34)	90 (1.63)
傾眠	1 (0.03)	9 (0.40)	10 (0.18)
眠気	31 (0.94)	32 (1.44)	63 (1.14)
幻覚	0	5 (0.22)	5 (0.09)
幻視	1 (0.03)	0	1 (0.02)
神経過敏 (症)	0	1 (0.04)	1 (0.02)
興奮	1 (0.03)	0	1 (0.02)
不穏	0	1 (0.04)	1 (0.02)
不眠 (症)	2 (0.06)	1 (0.04)	3 (0.05)
悪夢	1 (0.03)	0	1 (0.02)
浮遊感	0	4 (0.18)	4 (0.07)
不安定感	1 (0.03)	0	1 (0.02)
消化管障害	411 (12.45)	224 (10.08)	635 (11.49)
糜爛性胃炎	0	1 (0.04)	1 (0.02)
悪心	262 (7.93)	169 (7.60)	431 (7.80)
嘔吐	112 (3.39)	104 (4.68)	216 (3.91)
口角炎	1 (0.03)	0	1 (0.02)
下痢	0	1 (0.04)	1 (0.02)
口渇	23 (0.70)	2 (0.09)	25 (0.45)
胃もたれ感	0	1 (0.04)	1 (0.02)
胸やけ	0	1 (0.04)	1 (0.02)
異常空腹感	0	1 (0.04)	1 (0.02)
食欲不振	3 (0.09)	21 (0.94)	24 (0.43)
腹痛	1 (0.03)	2 (0.09)	3 (0.05)
胃不快感	2 (0.06)	5 (0.22)	7 (0.13)
上腹部痛	0	1 (0.04)	1 (0.02)

心窩部痛（心窩部の疼痛）	2 (0.06)	1 (0.04)	3 (0.05)
胃重感	0	1 (0.04)	1 (0.02)
便秘	1 (0.03)	4 (0.18)	5 (0.09)
腹部膨満感	3 (0.09)	1 (0.04)	4 (0.07)
便意	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	0	19 (0.85)	19 (0.34)
肝機能異常	0	1 (0.04)	1 (0.02)
肝機能検査異常	0	1 (0.04)	1 (0.02)
肝機能障害	0	3 (0.13)	3 (0.05)
肝障害	0	1 (0.04)	1 (0.02)
GOT上昇	* 注)	8 (0.36)	8 (0.14)
GPT上昇	* 注)	10 (0.45)	10 (0.18)
肝酵素上昇	0	1 (0.04)	1 (0.02)
γ-GTP上昇	0	2 (0.09)	2 (0.04)
代謝・栄養障害	0	9 (0.40)	9 (0.16)
アルカリフォスファターゼ上昇	* 注)	4 (0.18)	4 (0.07)
AG比異常	0	1 (0.04)	1 (0.02)
LDH上昇	0	3 (0.13)	3 (0.05)
低蛋白血症	0	1 (0.04)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）	7 (0.21)	3 (0.13)	10 (0.18)
血圧上昇	0	3 (0.13)	3 (0.05)
顔面蒼白	2 (0.06)	0	2 (0.04)
血圧変動	5 (0.15)	0	5 (0.09)
心拍数・心リズム障害	6 (0.18)	3 (0.13)	9 (0.16)
動悸	6 (0.18)	3 (0.13)	9 (0.16)
呼吸器系障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
息苦しい	1 (0.03)	0	1 (0.02)
赤血球障害	0	5 (0.22)	5 (0.09)
貧血	0	3 (0.13)	3 (0.05)
Hb減少	* 注)	2 (0.09)	2 (0.04)
赤血球減少	* 注)	2 (0.09)	2 (0.04)
ヘマトクリット値減少	* 注)	2 (0.09)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	0	4 (0.18)	4 (0.07)
白血球減少（症）	* 注)	3 (0.13)	3 (0.05)
白血球増多（症）	* 注)	1 (0.04)	1 (0.02)
泌尿器系障害	1 (0.03)	11 (0.49)	12 (0.22)
血中クレアチニン上昇	0	1 (0.04)	1 (0.02)
腎不全	0	1 (0.04)	1 (0.02)
蛋白尿	* 注)	1 (0.04)	1 (0.02)
尿閉	0	2 (0.09)	2 (0.04)
排尿困難	1 (0.03)	2 (0.09)	3 (0.05)
BUN上昇	0	3 (0.13)	3 (0.05)
夜間頻尿	0	1 (0.04)	1 (0.02)
一般的全身障害	33 (1.00)	28 (1.26)	61 (1.10)
悪寒	1 (0.03)	1 (0.04)	2 (0.04)
眼瞼浮腫	0	1 (0.04)	1 (0.02)
胸部圧迫感	1 (0.03)	0	1 (0.02)
発熱	0	1 (0.04)	1 (0.02)
倦怠（感）	14 (0.42)	8 (0.36)	22 (0.40)
気分不良	0	9 (0.40)	9 (0.16)
不快感	2 (0.06)	1 (0.04)	3 (0.05)
意欲減退	0	1 (0.04)	1 (0.02)
顔面潮紅	7 (0.21)	0	7 (0.13)
脱力（感）	0	5 (0.22)	5 (0.09)
熱感	8 (0.24)	2 (0.09)	10 (0.18)
二次用語	0	1 (0.04)	1 (0.02)
表皮剥離	0	1 (0.04)	1 (0.02)

注) 承認時迄の臨床検査値異常については、副作用とは別集計しているため、別表に示す。
また、使用成績調査にて副作用として報告された検査項目については本表の承認時状況欄は*表記とした。

臨床検査値異常の発現状況 (承認時)

調査症例数		230 例
臨床検査値異常の種類		発現例数/検査実施例数 (%)
血液学的検査	赤血球減少	8/216 (3.70%)
	白血球減少	8/216 (3.70%)
	白血球増多	6/216 (2.78%)
	血小板増多	1/117 (0.85%)
	ヘモグロビン減少	9/210 (4.29%)
	ヘマトクリット値減少	14/199 (7.04%)
肝機能検査	GOT上昇	4/230 (1.74%)
	GPT上昇	1/230 (0.43%)
	AIP上昇	6/170 (3.53%)
	AIP減少	2/170 (1.18%)
	ビリルビン値上昇	3/62 (4.84%)
尿検査	尿蛋白陽性	3/157 (1.91%)
	ウロビリノーゲン陽性	2/137 (1.46%)

(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
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌の内容とその理由 (原則禁忌を含む)」、

「Ⅷ. 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状、(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者では、低用量から投与を開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。
[高い血中濃度が持続する傾向等が認められている。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)]

(解説)

若年 (22~48 歳) の健康成人 (8 例)、術後患者 (1 例) 及び高齢 (60~90 歳) の術後患者 (5 例)、疼痛患者 (3 例) にペンタゾシンをそれぞれ 30mg、80mg、45~60mg、30mg を静脈内投与した時、高齢者では健康成人と比較して総クリアランスが約 1/2 に低下し、消失半減期は約 1.6 倍に延長した¹³⁾。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 塩酸ペンタゾシン ③高齢者における検討」の項参照)

高齢者は一般に、腎機能の低下および肝血流量の低下または肝臓の代謝機能低下の可能性があるので、低用量から開始するとともに、投与間隔を延長するなど慎重に投与することが必要である。

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には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤の胎児に対する安全性は確立されていない。]

(解説)

承認時まで実施された臨床試験において、妊婦は対象から除外されており、安全性は確立していないことより設定している。なお、動物実験にてラット及びウサギ器官形成期投与試験では、母体生殖能に及ぼす影響、胎仔に対する催奇形、致死あるいは発育抑制作用は認められていない。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

外国において薬物嗜癖の病歴を有する患者が、術後疼痛のため処方された本剤を過量服用（ペンタゾシンとして1g）し、死亡（肝不全）したとの報告がある。

（解説）

米国において、胆嚢手術のために入院した女性患者（年齢不明、薬物嗜癖と飲酒過多の病歴有り）が、退院後約24～30時間後に本剤を過量服用（ペンタゾシンとして1g）し、再入院30時間後、肝不全により死亡したとの報告があった。肝生検の結果、肝硬変の兆候はなかったが、著しい肝障害が認められた。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起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。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 塩酸ペンタゾシン

① 中枢神経系に及ぼす影響³⁴⁻³⁷⁾

塩酸ペンタゾシンの中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果、一般症状（イヌ）では10、30、100mg/kg 経口投与、自発運動量（マウス）では10、50mg/kg、経口投与で影響を示さず、脳波（ネコ）では10mg/kg、経口投与で著明な変化は認められず、体温（ウサギ）では1、10、50mg/kg 経口投与ではほとんど影響を及ぼさなかった。マウスに対する10、50、100mg/kgの経口投与では抗カルジアゾール痙攣作用、抗電撃痙攣作用、麻酔増強作用、抗レセルピン作用は認められなかった。挙尾反応作用では26～84mg/kg 経口投与でモルヒネの約1/8～1/7を示した。カタレプシー惹起作用（ラット）は、10、50、100mg/kg 経口投与では認められなかった。鎮咳作用に及ぼす影響は、モルモットに50、100、150、200mg/kg 経口投与できわめて弱いものであった。運動機能に及ぼす影響は、マウスに10、50、100mg/kg 経口投与で認められなかった。

② 呼吸器及び循環器系に及ぼす影響³⁸⁾

塩酸ペンタゾシンの呼吸器及び循環器系に及ぼす影響を検討した結果、麻酔イヌに塩酸ペンタゾシンを静脈内投与した場合は10mg/kgで呼吸抑制、血圧下降及び心拍数減少が認められたが、30～100mg/kgを経口投与した場合には、呼吸、血圧及び心拍数にほとんど影響が認められなかった。麻酔イヌにおいて塩酸ペンタゾシンは1～3mg/kg 静脈内投与で左心室内圧、心収縮力軽度一過性に抑制又は抑制後増加する傾向を示したが、モルヒネに比べてこれらの作用は弱かった。麻酔ネコに塩酸ペンタゾシン1～3mg/kg 静脈内投与した結果、交感神経刺激による瞬膜収縮並びにエピネフリンによる瞬膜収縮、血圧上昇及び心拍数増加に対し影響を与えなかった。

③ 消化器系に及ぼす影響³⁸⁾

塩酸ペンタゾシンの消化器系に及ぼす影響を検討した結果、腸管輸送能に対し、マウスへの1、10mg/kg 経口投与では有意な抑制は認められず、イヌへの0.1mg/kg 静脈内投与でも明らかな影響は認められなかった。胆汁分泌量、胆のう内圧及び胆汁分泌（麻酔イヌ）では投与量0.1～0.3mg/kg 静脈内投与では顕著な作用を示さなかった。

④ 泌尿器系に及ぼす影響^{38,39)}

塩酸ペンタゾシンの泌尿器系に及ぼす影響を検討した結果、膀胱内圧（イヌ）では0.3mg/kg 静脈内投与の投与量で、顕著な変化は認められなかった。ラットへの1、10、100mg/kg 経口投与では尿量、pH、比重、浸透圧、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、

ビリルビン、ウロビリノーゲン、電解質 (Na、K、Cl) 及び投与 24 時間後の血漿電解質 (Na、K、Cl) に異常は認められなかった。

⑤末梢神経系に及ぼす影響³⁸⁾

塩酸ペンタゾシンの末梢神経系に及ぼす影響を検討した結果、神経筋伝達機能(ラット)では 1~10mg/kg 静脈内投与量で影響を与えなかった。局所麻酔作用の検討では角膜反射(モルモット)を 0.1%の投与量で軽度抑制し、1%で約 2 時間抑制した。

⑥自律神経系に及ぼす影響³⁸⁾

モルモットを用いた塩酸ペンタゾシンの自律神経系に及ぼす影響を検討した結果、摘出気管に対して 10⁻⁶~3×10⁻⁴g/mL、摘出腸管に対して 10⁻⁶~10⁻⁵g/mL 濃度では影響を与えなかった。またアセチルコリン 10⁻⁷、ヒスタミン 10⁻⁷、セロトニン 10⁻⁶、ニコチン 3×10⁻⁶ 及び BaCl₂ 2×10⁻⁴g/mL による収縮に対して 10⁻⁶~10⁻⁵g/mL の濃度で約 50% 抑制した。摘出子宮に対して、非妊娠ラットの場合、10⁻⁶~10⁻⁵g/mL で自動運動を抑制し、妊娠ラットの場合は 10⁻⁵~10⁻⁴g/mL では一定の作用を示さなかった。アセチルコリン 10⁻⁷g/mL 又はセロトニン 10⁻⁶g/mL による収縮作用を 10⁻⁵~10⁻⁴g/mL で顕著に抑制した。

⑦その他の作用⁴⁰⁻⁴²⁾

消炎作用を検討した結果、25、50mg/kg 経口投与ではカラゲニン浮腫抑制作用(ラット)は認められず、100mg/kg ではじめて有意な抑制作用が認められた。水晶体混濁作用(マウス)の検討では、71.3mg/kg 経口投与で、水晶体混濁は全く認められなかった。ヒト全血を用いた溶血作用の検討では、5mg/mL 以下の濃度では溶血作用は全く認められなかった。

2) ナロキソン塩酸塩⁴³⁻⁴⁸⁾

ナロキソン塩酸塩は大量投与時(10~85mg/kg 腹腔内又は皮下)を除き、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、消化器系、泌尿器系にほとんど影響を与えなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) 塩酸ペンタゾシン⁴⁹⁻⁵⁴⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

*: 概略の致死量

投与製剤	動物種	マウス		ラット		ウサギ*	イヌ*
		♂	♀	♂	♀		
塩酸ペンタゾシン (経口投与)		340~ 510	250~ 530	1200~ 2800	980~ 1960	250~ 1250	250~ 500
ナロキソン塩酸塩添加 塩酸ペンタゾシン (経口投与) (塩酸ペンタゾシン量として)		351.6	349.6	2054	2811		

2) ナロキソン塩酸塩^{55,56)}

LD₅₀ 値 (mg/kg)

投与製剤	動物種	マウス		ラット	
		♂	♀	♂	♀
ナロキソン塩酸塩 (経口投与)		>1000		>1000	>1000

(2) 反復投与毒性試験

1) 塩酸ペンタゾシン^{51,57-62)}

ラット(30、100、300mg/kg/day 5 週)(10、30、100mg/kg/day 12 週)に経口投与した成績によれば、投与後の自発運動に続く運動亢進及び高用量域での痙攣発現が主な症状であった。血液、生化学検査値、病理組織検査結果等に異常は認められなかった。毒性学的無影響量: 5 週投与♂100mg/kg/day、♀30mg/kg/day、3 ヶ月投与♂♀100mg/kg/day ラット(3、10、30mg/kg/day 26 週)(10、30、100mg/kg/day 24 週)(5、25、125、625mg/kg/day 62 週)及びサル(5、30、180mg/kg/day 53 週)に経口投与した成績によれば、自発運動の抑制に続く運動亢進、及び高用量域での痙攣発現が主な症状であった。

毒性学的無影響量:

ラット♂♀26 週投与 30mg/kg/day、6 ヶ月投与♂♀30mg/kg/day、62 週 25mg/kg/day、サル 53 週 39mg/kg/day

2) ナロキソン塩酸塩添加塩酸ペンタゾシン^{63,64)}

ラット(4、16、64mg/kg/dayに1/100量のナロキソン添加12週)、イヌ(4、16、64mg/kg/dayに1/100量のナロキソン添加12週)に経口投与した成績によれば、ナロキソン塩酸塩添加による新たな毒性の発現は認められなかった。

毒性学的無影響量：ラット♂♀64mg/kg/day、イヌ4mg/kg/day

3) ナロキソン塩酸塩

ラット(0.08、0.8、8、80mg/kg 5週間)に静脈内投与した成績によれば、致死量に近い80mg/kgでは痙攣、歩行不能などの症状、赤血球数、白血球数の増加、脳、肝、副腎の重量増加などの変化が認められたが8mg/kg以下の投与群では、特筆すべき異常所見はみられていない。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 塩酸ペンタゾシン⁶⁶⁻⁷²⁾

①塩酸ペンタゾシンの以下の試験では、ラット、マウス及びウサギの母体の生殖能、催奇形作用、胎仔致死あるいは発育抑制作用は認められず、また出生仔にも特に影響は認められなかった。

・SDラットの妊孕性投与試験(50、200、800ppmを含有する飼料)

・Wistarラットの器官形成期投与試験

(50、100、200、400、800mg/kg/day 2週間強制経口投与)

・SDラットの器官形成期投与試験

(100、200、400、500、1000、2000mg/kg/day 2週間強制経口投与)

・マウスの器官形成投与試験

(50、100、200mg/kg/day 妊娠7～12日強制経口投与)

・ナロキソン塩酸塩添加塩酸ペンタゾシンのラットでの器官形成期投与試験

(4、16、64mg/kg/day 妊娠6～15日強制経口投与)

等

②ナロキソン塩酸塩添加塩酸ペンタゾシンでの検討では、ナロキソン塩酸塩の添加により塩酸ペンタゾシンの生殖作用の増強あるいは新たな胎仔毒性を誘発する作用は認められなかった。

2) ナロキソン塩酸塩⁷³⁻⁷⁶⁾

①妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット(0.1、1、10mg/kg 雄(腹腔内)：生後7週令から9週間、雌(静脈内)：生後12週間及び交配中、妊娠成立後妊娠7日まで)を用いた試験では、臨床常用量の約2,500倍に相当する10mg/kgまで投与したが、雄ラットの交尾能、雌ラットの妊娠能には影響なく、胚・胎仔に対する致死・催奇形作用、発育抑制作用も認められていない。

②器官形成期投与試験

ラット(0.1、1、10mg/kg 妊娠7日から17日まで 静脈内)を用いた試験ではいずれの投与量においても母体の妊娠維持、分娩、哺育に影響はみられず、また胎仔にも有意な作用は認められていない。

ウサギ(0.1、1、10mg/kg 妊娠6日から18日まで 静脈内)を用いた試験では、妊娠の継続には大きな影響を及ぼさず、胚・胎仔に対しても致死・催奇形作用並びに発育抑制作用は認められていない。

③周産期及び授乳期投与試験

ラット(0.1、1、10mg/kg 妊娠17日から分娩後21日まで 静脈内)を用いた試験では、用量相関性のない生後4日までの新生仔の死亡率の増加が観察されたが、その他には母体や新生仔の発育に有害な作用は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

①塩酸ペンタゾシン

ラット(SDラット、97日間、Donryuラット48日間)を用いた依存性試験、サル(胃内連続自由摂取による依存性試験、交差身体依存性試験、身体依存形成、薬物自己摂取法による依存性形成能)を用いた試験では、塩酸ペンタゾシンは弱い依存性形成能が認められた⁷⁷⁻⁸⁰⁾。ヒトにおける二重盲検試験(ペンタゾシン50mg/day、10日間)では、対照薬(メサドン5mg/day、コデイン50mg/day、プラセボ)に比し、乱用の傾向が最も低かった⁸¹⁾。

②ナロキソン塩酸塩⁸²⁻⁸⁴⁾

サル及びヒトを対象としたナロキシンの身体依存性試験が報告されているが、いずれも依存性を生ぜしめるような所見は認められていない。

- 2) 変異原性
 - ①塩酸ペンタゾシン⁸⁵⁾
ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験を行った結果、塩酸ペンタゾシンに変異原性は認められなかった。
 - ②ナロキソン塩酸塩⁸⁶⁾
ネズミチフス菌 6 株及び大腸菌 2 株を用いた復帰突然変異試験では、ナロキソン塩酸塩は変異原性を示さなかった。
- 3) 局所刺激性
 - ①塩酸ペンタゾシン⁸⁷⁾
ウサギ（腹部皮膚に 0.125～1.0%濃度溶液皮内投与）を用いたトリパンプルー試験、ウサギ（背部皮膚に 0.1mL (30mg/mL) 筋肉内投与）を用いた局所障害性試験及びイヌ（腹部皮膚に 0.002～0.016%濃度溶液皮内投与）を用いた皮膚攣縮試験の結果、軽度の局所刺激性が認められた。
 - ②ナロキソン塩酸塩^{88,89)}
ウサギ（0.2mg/mL、筋肉内投与）を用いた局所刺激試験、ヒト血液を用いて溶血性試験を行った結果、臨床上問題となるような局所障害性あるいは溶血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：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）、
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬、向精神薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（ケースに表示の使用期限を参照にすること）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

劇薬、向精神薬（第 2 種向精神薬）、習慣性医薬品、処方箋医薬品である。
注意－習慣性あり（習慣性医薬品）
注意－医師等の処方箋により使用すること（処方箋医薬品）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠（10 錠×10）

7. 容器の材質

PTP シート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミ箔

ピロー：アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし（ペンタゾシン製剤として、ソセゴン注射液 15mg・30mg、ペンタゾシン注 15mg・30mg）

同効薬：モルヒネ塩酸塩水和物、モルヒネ硫酸塩水和物、ブプレノルフィン塩酸塩、
エプタゾシン臭化水素酸塩、トラマドール塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1966年9月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1997年7月2日 承認番号：20900AMZ00521

製造販売承認承継年月日：2012年10月1日

11. 薬価基準収載年月日

1997年9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2006年12月26日

再審査結果内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年間：1997年7月2日～2003年7月1日（終了）

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107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回14日分を限度として投薬する。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ソセゴン錠 25mg	101056502	1149034F1026	610412196

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 榎本 尚美 他：治療. 58 (9) : 1835, 1976. (SO-JPF05229)
- 2) 坪井 慶孝 他：治療. 59 (1) : 178, 1977. (SO-0001494)
- 3) 古江 尚 他：医学のあゆみ. 93 (7) : 292, 1975. (SO-0001495)
- 4) 田中 亮 他：麻酔. 24 (5) : 445, 1975. (SO-0011207)
- 5) 山村 秀夫 他：医学と薬学. 30 (4) : 919, 1993. (SO-0001026)
- 6) Lim, R. K. S. et al. : Bull. Drug Addiction and Narcotics. 3983, 1964. (SO-0000251)
- 7) 社内報告書 (D199701868-01.00)
- 8) 社内報告書 (D199701869-01.00)
- 9) Berkowitz, B. A. : Clinical Pharmacokinetics. 1 : 219, 1976. (SO-0001515)
- 10) Weinstein, S. H. et al. : J. Pharm. Sci.. 62 (9) : 1416, 1973. (SO-0001514)
- 11) 社内報告書 (D199702115-01.00)
- 12) Neal, A. E. et al. : Gastroenterol. 77 : 96, 1979. (SO-000078)
- 13) Ritschel, W. A. et al. : Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.. 8 : 497, 1986. (SO-0001513)
- 14) Fishman, J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.. 187 (3) : 575, 1973. (SO-0010653)
- 15) Ehrnebo, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.. 22 (6) : 888, 1977. (SO-0001516)
- 16) Ehrnebo, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.. 16 (3) : 424, 1974. (SO-0001539)
- 17) Nagai, S. et al. : Anesthesiology. 44 (5) : 398, 1976. (SO-0001587)
- 18) Berkowitz, B. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.. 195 (3) : 499, 1975. (SO-0010654)
- 19) 社内報告書 (D199702106-01.00)
- 20) 社内報告書 (D197500118-02.00)
- 21) Pittman, K. A. et al. : Biochem. Pharmacol.. 18 : 1673, 1969. (SO-0001520)
- 22) 社内報告書 (D199702118-01.00)

- 23) Pittman, K. A. et al. : Life Sciences.. 12 (3) : 131, 1973. (SO-0011206)
- 24) Fujimoto, J. M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med.. 133 (1) : 317, 1970. (SO-0001517)
- 25) Weinstein, S. H. et al. : J. Pharm. Sci.. 60 (10) : 1567, 1971. (SO-0001518)
- 26) 社内報告書 (D199701878-01.00)
- 27) Therapeutic Drugs. 11 (2) : 25, 1991.
- 28) Burt, R. A. P. et al. : Brit. J. Anaesth.. 43 : 427, 1971. (SO-0000992)
- 29) Poklis, A. : Drug and Alcohol Dependence. 10 : 257, 1982. (SO-0001502)
- 30) Senay, E. C. : Drug and Alcohol Dependence. 14 : 305, 1985. (SO-0001503)
- 31) Showalter, C. V. : JAMA. 12 : 1224, 1980. (SO-000076)
- 32) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Editions, p524.
- 33) 気賀沢 和雄 他 : 薬学雑誌. 100 : 241, 1980. (SO-0001507)
- 34) 社内報告書 (D199702095-01.00)
- 35) 社内報告書 (D199402852-01.00)
- 36) 社内報告書 (D199702097-01.00)
- 37) 社内報告書 (D199702098-01.00)
- 38) 社内報告書 (D199702100-01.00)
- 39) 社内報告書 (D199702101-01.00)
- 40) 社内報告書 (D199702102-01.00)
- 41) 社内報告書 (D199702104-01.00)
- 42) 社内報告書 (D199701862-01.00)
- 43) 小林 晋作 他 : 薬学雑誌. 84 (3) : 255, 1963. (SO-0001508)
- 44) Smith, W. D. : Br. J. Anaesth.. 48 (11) : 1039, 1976. (SO-0001509)
- 45) Collier, H. O. J. et al. : Nature. 224 : 610, 1969. (SO-0001571)
- 46) Amir, S. et al. : Neuropharmacology. 18 (2) : 171, 1979. (SO-0001510)
- 47) Goldstein, A. et al. : Life Sci.. 17 (6) : 927, 1975. (SO-0001511)
- 48) Takemori, A. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.. 169 (1) : 39, 1969. (SO-0001512)
- 49) 社内報告書 (D199402849-01.00)
- 50) 社内報告書 (D199402850-01.00)
- 51) 小谷 吉春 他 : 基礎と臨床. 9 (4) : 699, 1975. (JP-E02485)
- 52) 社内報告書 (D199701606-01.00)
- 53) 社内報告書 (D199701611-01.00, D199701612-01.00)
- 54) 社内報告書 (D199701613-01.00, D199701614-01.00)
- 55) 社内報告書 (D199701770-01.00)
- 56) 社内報告書 (D199701772-01.00)
- 57) 社内報告書 (D199701773-01.00)
- 58) 社内報告書 (D199701774-01.00)
- 59) 社内報告書 (D199701779-01.00)
- 60) 社内報告書 (D199701780-01.00)
- 61) 社内報告書 (D199701783-01.00, D199701784-01.00)
- 62) 社内報告書 (D199701785-01.00, D199701786-01.00)
- 63) 社内報告書 (D199701775-01.00, D199701776-01.00)
- 64) 社内報告書 (D199701777-01.00, D199701778-01.00)
- 65) 社内報告書 (D199701787-01.00)
- 66) 社内報告書 (D199701788-01.00, D199701789-01.00)
- 67) 社内報告書 (D199701790-01.00)
- 68) 社内報告書 (D199701791-01.00)
- 69) 社内報告書 (D199701792-01.00, D199701793-01.00)
- 70) 社内報告書 (D199701794-01.00, D199701795-01.00)
- 71) 社内報告書 (D199701796-01.00, D199701797-01.00)
- 72) 社内報告書 (D199701798-01.00)
- 73) 社内報告書 (D199701799-01.00)
- 74) 社内報告書 (D199701800-01.00)
- 75) 社内報告書 (D199701801-01.00)
- 76) 社内報告書 (D199701802-01.00)
- 77) 社内報告書 (D199402847-01.00)
- 78) 社内報告書 (D199402856-01.00)
- 79) 社内報告書 (D199701805-01.00)

- 80) 柳田 知司 他：実中研・前臨床研究報. 1 (1) : 51, 1975. (SO-0010655)
 81) Schuster, C. R. et al. : Arch. Gen. Psychiat.. 24 : 356, 1971. (SO-0010523)
 82) Johanson, C. E. et al. : Bull. Narcotics. 30 : 43, 1978. (SO-0001524)
 83) Woods, J. H. et al. : Proceedings of 33rd Annual Scientific Meeting of Committee on Problems of Drug Dependence, 833, 1971. (SO-0001525)
 84) Jasinski, D. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.. 157 (2) : 420, 1967. (SO-0001526)
 85) 社内報告書 (D199701855-01.00, D199701856-01.00)
 86) 社内報告書 (D199701857-01.00)
 87) 社内報告書 (D199701858-01.00, D199701859-01.00)
 88) 野村 岳之 他：実中研・前臨床研究報. 8 (1) : 11, 1982. (SO-0010656)
 89) 社内報告書 (D199701862-01.00)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ナロキソン塩酸塩添加塩酸ペンタゾシン錠は、原開発国の米国で1982年12月に承認され、昭和58年に発売されている。(ナロキソン塩酸塩非添加塩酸ペンタゾシン錠は、ナロキソン塩酸塩添加ペンタゾシン錠発売以降に販売を中止した。)

なお、ナロキソン塩酸塩非添加塩酸ペンタゾシン錠は、ドイツ、イギリス、カナダをはじめ34カ国以上で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

	分類
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C※1 (2020年6月)

※1：ペンタゾシンでの分類

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 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には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤の胎児に対する安全性は確立されていない。]

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

