

## 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2018(2019年更新版)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)  
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤

# ノイトロピン<sup>®</sup>錠4単位

Neurotropin<sup>®</sup> tab. 4N.U.

剤形	フィルムコーティング錠
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兎炎症皮膚抽出液 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兎炎症皮膚抽出液 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・ 販売開始年月日	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) 販売開始年月日：1988年7月25日
製造販売(輸入)・ 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	日本臓器製薬株式会社 くすりの相談窓口 〒541-0046 大阪市中央区平野町4丁目2番3号 フリーダイヤル 0120-630-093 TEL (06) 6233-6085 土・日・祝日を除く 9:00~17:00 FAX (06) 6233-6087 ホームページ <a href="https://www.nippon-zoki.co.jp/">https://www.nippon-zoki.co.jp/</a>

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医

療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	33
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	34
1. 販売名	3	8. 副作用	34
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	37
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	38
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	38
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	43
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	43
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	43
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	43
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 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	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	44
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	44
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	44
11. 別途提供される資材類	7	13. 各種コード	44
12. その他	7	14. 保険給付上の注意	44
V. 治療に関する項目	8	XI. 文献	45
1. 効能又は効果	8	1. 引用文献	45
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. その他の参考文献	46
3. 用法及び用量	8	XII. 参考資料	47
4. 用法及び用量に関連する注意	8	1. 主な外国での発売状況	47
5. 臨床成績	9	2. 海外における臨床支援情報	47
VI. 薬効薬理に関する項目	19	XIII. 備考	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	48
2. 薬理作用	19	2. その他の関連資料	48
VII. 薬物動態に関する項目	30		
1. 血中濃度の推移	30		
2. 薬物速度論的パラメータ	30		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30		
4. 吸収	30		
5. 分布	30		
6. 代謝	31		
7. 排泄	31		
8. トランスポーターに関する情報	31		
9. 透析等による除去率	31		
10. 特定の背景を有する患者	32		
11. その他	32		

略語表

略語	略語内容
CCI	Chronic constriction injury、慢性絞扼性損傷
ED <sub>50</sub>	50%有効用量
i.p.	intraperitoneal injection、腹腔内投与
i.t.	intrathecal injection、髄腔内投与
LD <sub>50</sub>	50%致死用量
NU	ノイロトロピン単位
p.o.	per os、経口投与
SART	Specific alternation of rhythm in temperature、反復寒冷
SMON	Subacute myelo-optico-neuropathy、亜急性脊髄視神経症、スモン
SNL	Spinal nerve ligation、坐骨神経結紮

## 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®注射液によるスモン（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ヵ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ヵ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ストレス負荷動物や神経障害性疼痛モデルであるCCIラット及びSNLマウスで優れた鎮痛効果を示すという特性を有する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 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、末梢神経損傷部位における脱髄に対する抑制及び改善作用が考えられる。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- 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。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- 5 本剤により、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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

うすいだい色フィルムコーティング錠である。

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。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

### 6. RMPの概要

該当しない。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ノイロトロピン<sup>®</sup>錠 4 単位

#### (2) 洋名

Neurotropin<sup>®</sup> tab. 4N.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兔炎症皮膚抽出液

#### (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

ワクシニアウイルスを接種した家兔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

該当しない。

### 5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない。

### 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)



### 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

##### (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

該当資料なし。

#### 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。ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は暗室・冷所の条件下で34日間安定である。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験は下記の通りである。

- 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]

本剤の定量は、SART ストレス<sup>(注)</sup> 負荷マウスにおける鎮痛効力を、ノイロトロピン標準品と比較して、ノイロトロピン単位を定量する。SART ストレス負荷マウスモデルは、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ことで作製し、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痛覚過敏モデルである。このSART ストレス負荷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：「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

## IV. 製剤に関する項目


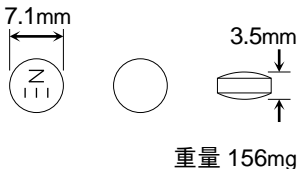
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

色調：うすいだいだい色

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						

#### (3) 識別コード

Z111

錠剤に刻印、PTP・個装箱に記載。

#### (4) 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

#### (5) その他

該当しない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分・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ノイトロピン単位を含有する。

添加剤：黄色5号アルミニウムレーキ、その他8成分

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

#### (3) 熱量

該当資料なし。

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

#### 4. カ価

ノイロトロピン単位は、「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法、定量法」に記載の定量法により、SART ストレス<sup>(注)</sup> 負荷マウスにおける鎮痛効力をノイロトロピン標準品と比較して定量する。

(注) SART ストレス：「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

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			
苛酷	温湿度	40°C/40%RH	アルミ袋入 PTP + 紙箱	変化なし。	
		40°C/75%RH			
		40°C/83%RH			
		50°C			
		60°C			
	光	200lx	30日	変化なし。	
		1,000lx			
		太陽光 約 10 万 lx/h			
	苛酷	温湿度	40°C/40%RH	アルミ袋から 取り出した PTP	変化なし。
			40°C/75%RH		色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。 吸湿 [乾燥減量 5% <sup>(注)</sup> ] 及び硬度のわずかな低下。
			40°C/83%RH		変化なし。
		光	200lx	30日	色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。
1,000lx			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。		
太陽光 約 10 万 lx/h			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。		
苛酷	温湿度	40°C/40%RH	PTP から 取り出した 裸錠	変化なし。	
		40°C/75%RH		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。	
		40°C/83%RH		変化なし。	
	光	200lx	30日	色調が 60 日でやや退色、90 日で退色。	
		1,000lx		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。	
		太陽光 約 10 万 lx/h		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。	

(注) 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

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

#### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない。

#### 9. 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

PTP 包装（乾燥剤入り）：100錠（10錠×10）、280錠（28錠×10）、  
500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100）

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP：塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当しない。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

### 3. 用法及び用量

#### 6. 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。

#### (1) 用法及び用量の解説

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### <帯状疱疹後神経痛>

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<sup>1)</sup>。

## 5. 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<sup>1-6)</sup>の他、第Ⅰ相反復投与試験、第Ⅱ相用量探索試験<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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	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	7)
	注射剤との比較	腰痛症	◎	◎	8 単位×2	2 週間	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	1)
	プラセボとの比較	腰痛症	◎	◎	8 単位×2	2 週間	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	3)
	プラセボとの比較	頸肩腕症候群	◎	◎	8 単位×2	3 週間	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	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	6)
	長期投与試験	慢性疼痛	—	◎	8 単位×2	平均 430 日	9)
	使用成績調査	適応疾患他	◎	◎			

◎：評価対象。—：評価対象外。

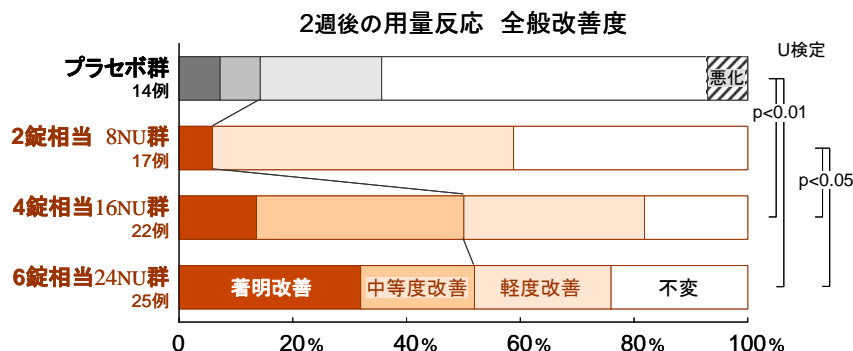
### (2) 臨床薬理試験

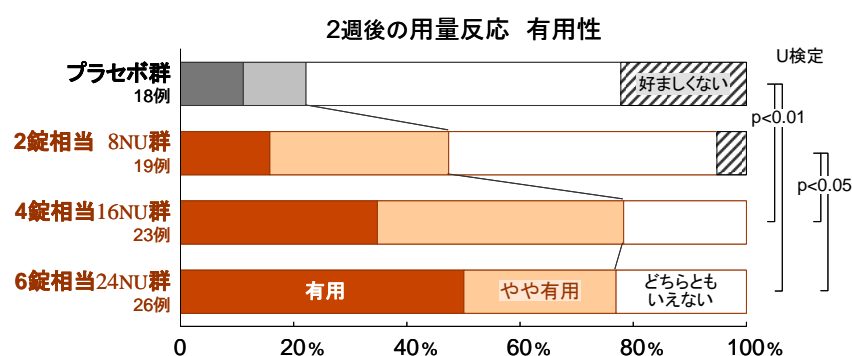
該当資料なし。

### (3) 用量反応探索試験<sup>7)</sup>

腰痛症患者を対象に、1日2錠相当8NU、4錠相当16NU、6錠相当24NU〔いずれも朝夕・分2<sup>(注)</sup>〕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週間後では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週間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<sup>7)</sup>。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である(「V.3. 用法及び用量」の項参照)





#### (4) 検証的試験

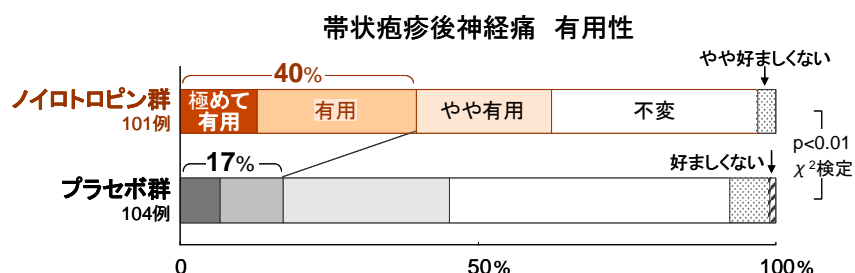
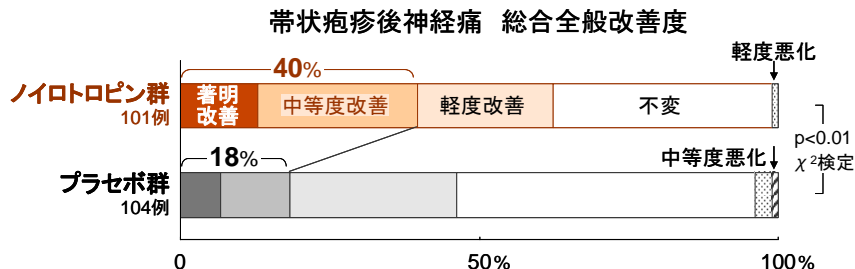
##### 1) 有効性検証試験

###### ① 帯状疱疹後神経痛：プラセボとの比較<sup>1)</sup>

帯状疱疹痛発症後 6 箇月以上を経過し、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<sup>1)</sup>。

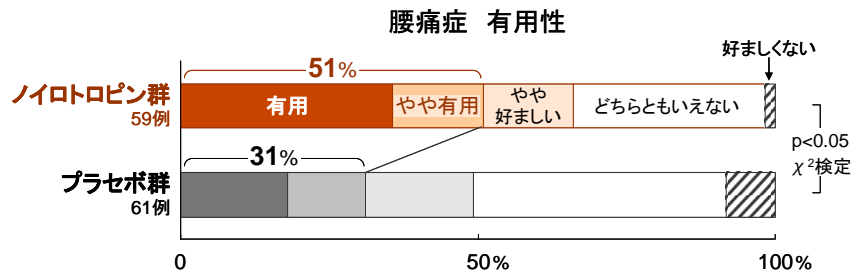


###### ② 腰痛症：プラセボとの比較<sup>2)</sup>

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 2)。

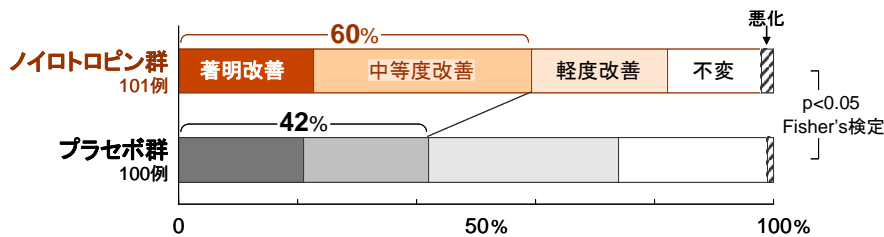


③腰痛症：基礎薬イブプロフェン<sup>3)</sup>

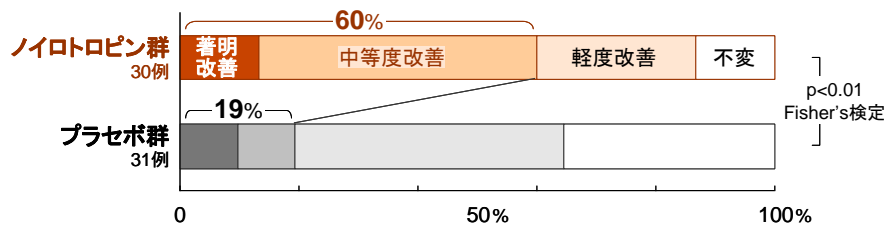
腰痛症患者を対象に、イブプロフェンを基礎薬剤としてプラセボとの二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は重複例を含め、筋・筋膜性腰痛症 84 例 (42%)、変形性脊椎症 71 例 (35%)、椎間板ヘルニア 37 例 (18%)、腰椎すべり症 10 例 (5%)、腰椎分離症 7 例 (3%)、靭帯関節包性腰痛症 4 例 (2%) であった。用法・用量は 1 日 4 錠 (分 2) で、2 週間投与した。また、基礎薬としてイブプロフェン 100mg 錠を 1 日 6 錠 (分 3)、ノイトロピン群及びプラセボ群とも投与した。

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 箇月以上の中等症の症例における層別解析でも、ノイ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。

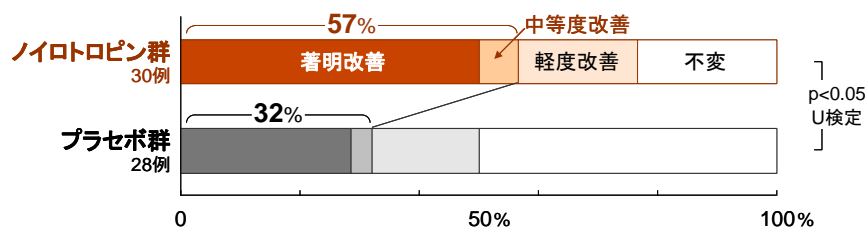
両群ともイブプロフェンを基礎薬に置いた腰痛症 全般改善度



層別解析：罹病期間 4 箇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



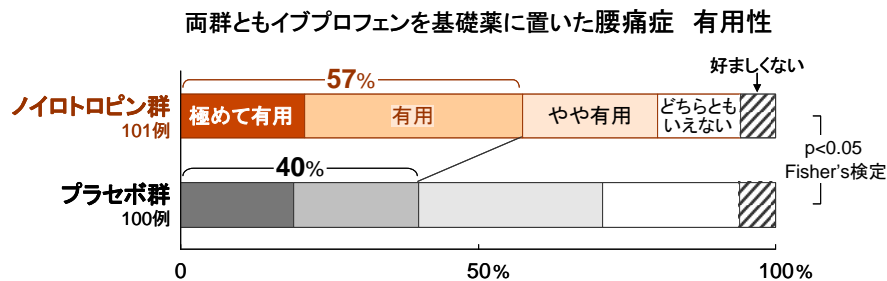


副作用の発現例はノイロトロピン群 101 例中 9 例（9%）、プラセボ群 100 例中 13 例（13%）であり、安全性の評価では両群間に差がなかった<sup>3)</sup>。

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			
重症度		計	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度
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<sup>8)</sup>

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。

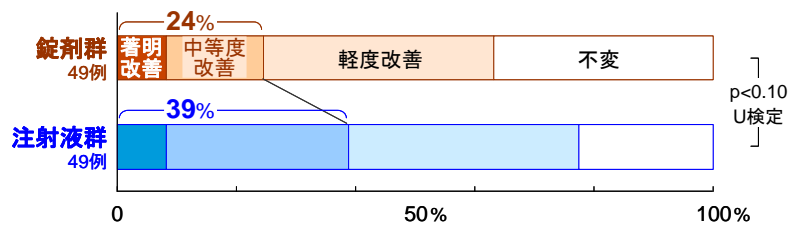
用法・用量は、本剤では 1 日 4 錠（分 2）を 2 週間経口投与、ノイロトロピン注射液 3.6 単位では 1 回 2 管<sup>(注)</sup>、週 3 回を 2 週間静脈内投与した。全般改善度において、錠剤群では中等度改善以上が 1 週間後で 24%、2 週間後で 60%であり、いずれも注射液群との間に差が認められなかった。両群における副作用は、錠剤の実薬群では副作用例がなく、注射液の実薬群で中等度の全身違和感が 1 例、錠剤のプラセボ及び注射液のプラセボによるとされるものが各 2 例みられたが、安全性の評価では両群間に差がなかった（U 検定）。

(注) ノイロトロピン注射液 3.6 単位の承認された用法及び用量は次の通りである

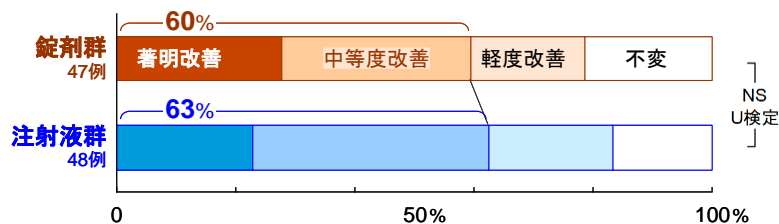
<参考>ノイロトロピン注射液 3.6 単位の添付文書

6. 用法及び用量	
効能又は効果	用法及び用量
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。

#### 1週間後の 全般改善度

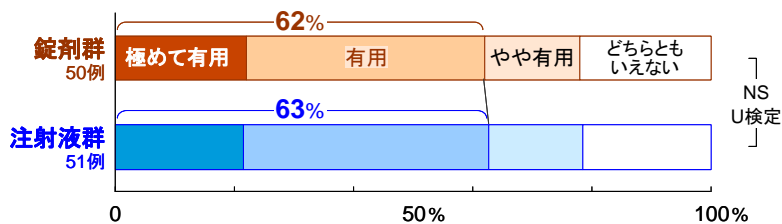


#### 2週間後の 全般改善度



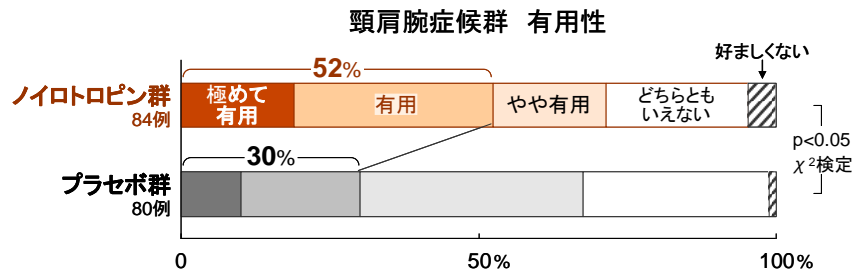
2 週間後の有用性において、有用以上が錠剤群では 62%、注射液群では 63%であり、両群間に差が認められなかった 8)。

#### 2週間後の 有用性



#### ⑤頸肩腕症候群：プラセボとの比較 4)

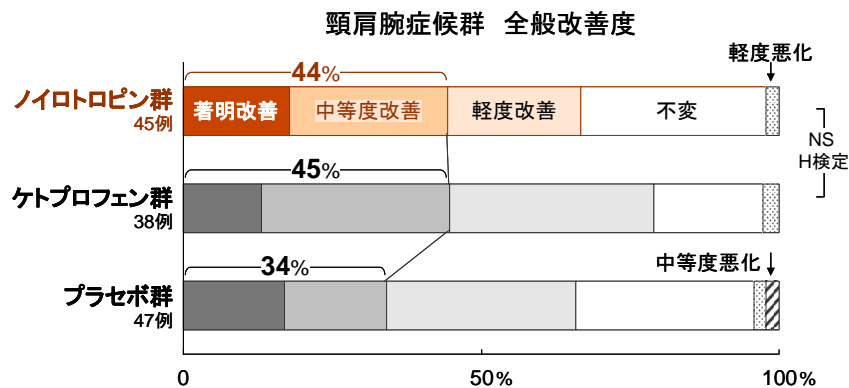
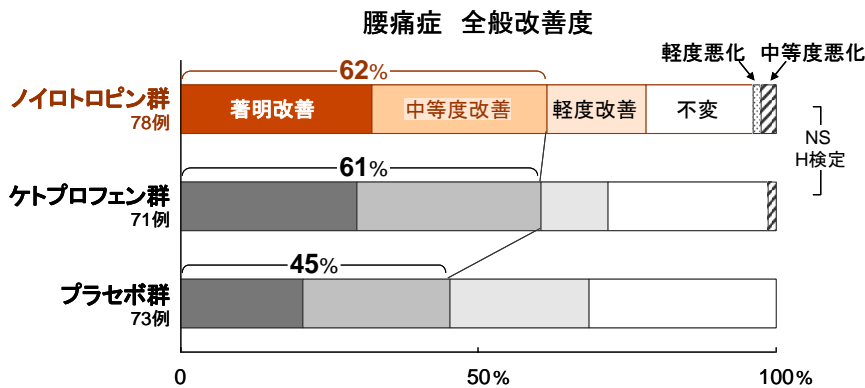
頸肩腕症候群患者を対象に、プラセボとの二重盲検比較試験を実施した。診断名の内訳は重複例も含め、頸部脊椎症 59 例 (36%)、頸肩腕症候群 53 例 (32%)、頸部挫傷 15 例 (9%)、頸部痛 11 例 (7%)、肩関節痛 7 例 (4%)、頸部脊椎症性神経根症 5 例 (3%)、肩甲間部痛 5 例 (3%)、その他 12 例 (7%) であった。用法・用量はいずれも 1 日 4 錠 (分 2) で、3 週間投与した。ノイロトロピン群では、有用以上が 52%であり、プラセボ群の 30%に比し有意な有用性が認められた。安全性の評価では、両群間に差がなかった 4)。

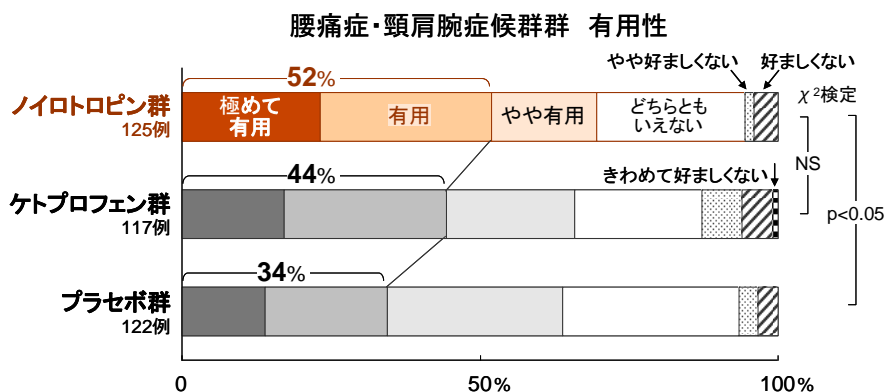


⑥腰痛症・頸肩腕症候群：ケトプロフェン及びプラセボとの3群比較<sup>5)</sup>

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<sup>5)</sup>。

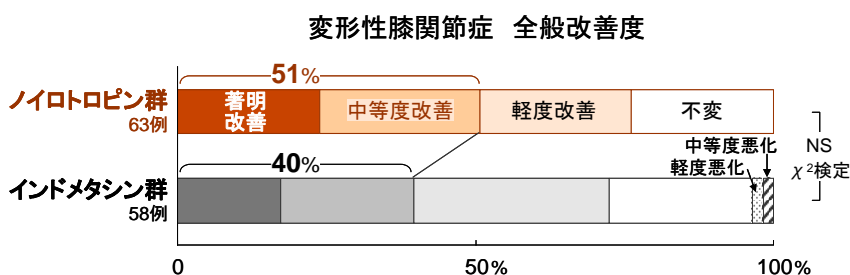
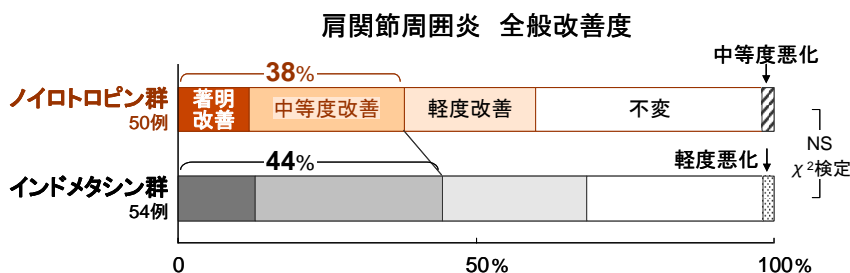




⑦肩関節周囲炎・変形性膝関節症：インドメタシンとの比較<sup>6)</sup>

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( $\chi^2$ 検定)。

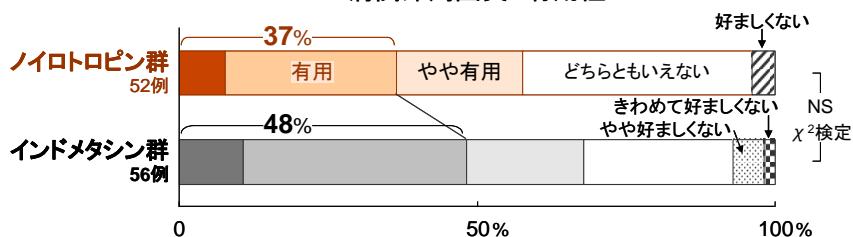


副作用の詳細

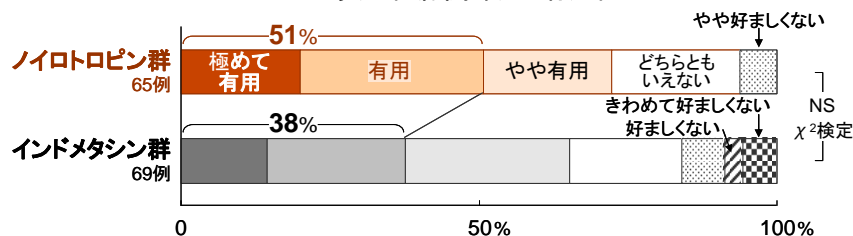
群	ノイトロピン群				インドメタシン群			
総症例数	125 例				127 例			
副作用中止例数	4 例 3.2%				8 例 6.3%			
副作用発現例数	10 例 8.0%				21 例 16.5%			
症状の程度	なし	軽度	中等度	重篤	なし	軽度	中等度	重篤
消化器症状	117 例	4 例	3 例	1 例	112 例	7 例	6 例	2 例
胃部不快感		3 件	2 件	1 件		5 件	5 件	2 件
食欲不振		4 件	2 件			4 件	3 件	
消化不良		1 件	1 件				2 件	
胃痛・腹痛		2 件	1 件	1 件		6 件	2 件	1 件
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<sup>6)</sup>。

肩関節周囲炎 有用性



変形性膝関節症 有用性

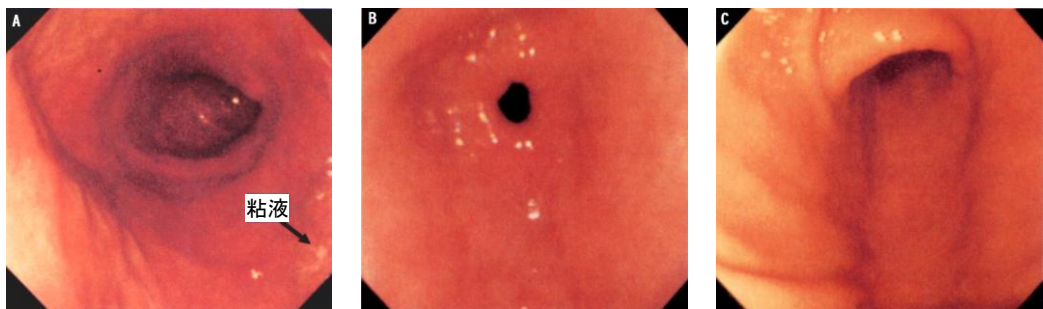


2) 安全性試験

長期投与試験<sup>9)</sup>

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<sup>9)</sup>。



65歳 女性, 70日投与  
grade 0: びらん・出血なし

68歳 女性, 52日投与  
grade 0: びらん・出血なし

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に局限して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に局限して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では局限して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	

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

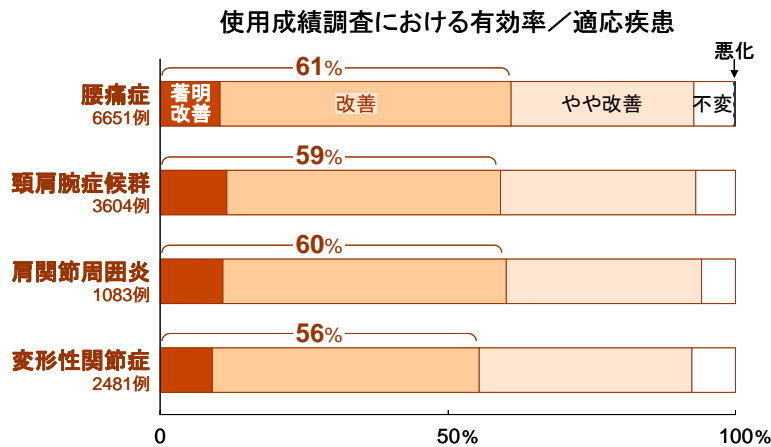
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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<sup>(注)</sup>。

(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

①使用成績調査における適応疾患の有効性

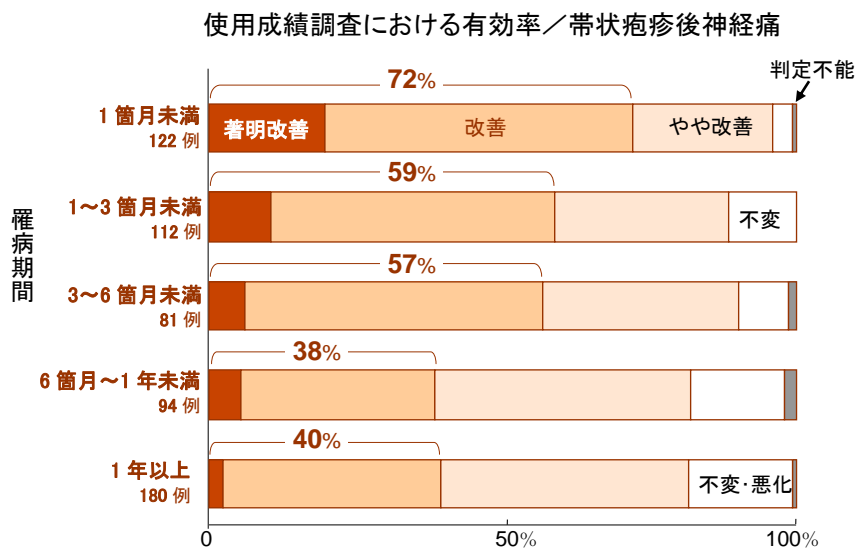
腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎・変形性関節症において、判定不能を除外した13,819例を対象に集計した結果、改善以上の有効率は56～61%であった。



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。

(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



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、「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の<参考>項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件なし。

(7) その他

該当しない。



## 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

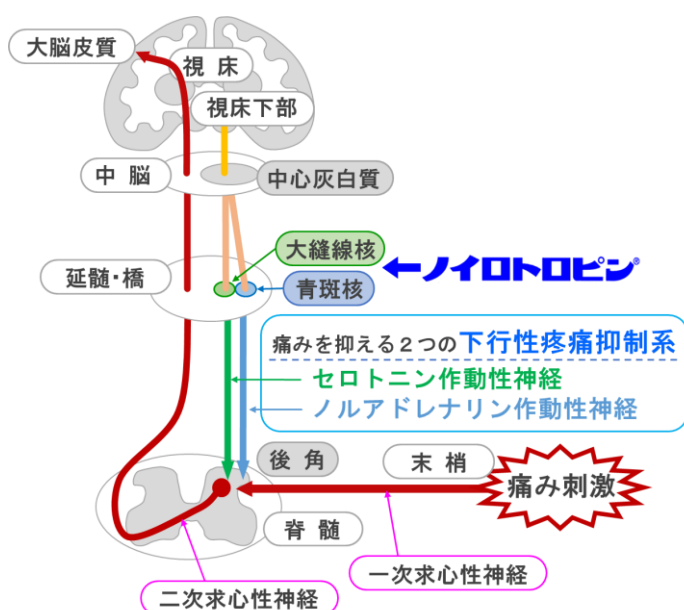
#### (1) 作用部位・作用機序

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 ストレス負荷動物、CCI ラットや SNL 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**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**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二つの**下行性疼痛抑制系神経**が存在する。



一つは**延髄**の**大縫線核**を起始核として**脊髄後角**に至る**セロトニン作動性神経**（図中↓）と、もう一つは**橋**の**青斑核**を起始核として**脊髄後角**に至る**ノルアドレナリン作動性神経**（図中↓）である。いずれの神経も**脊髄後角**で、**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。

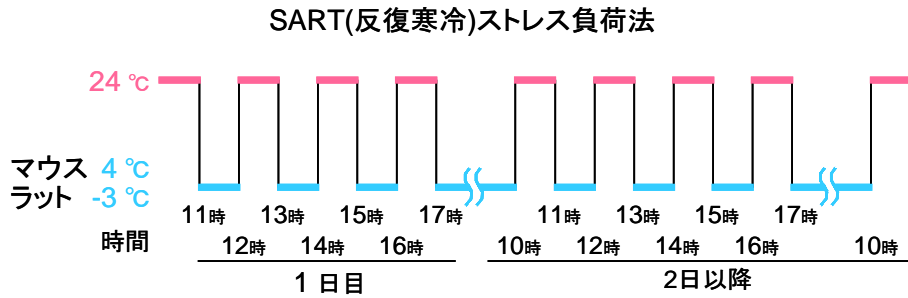
ノイロトロピンは**大縫線核**、**青斑核**に作用して、痛みを抑える二つの**下行性疼痛抑制系神経**の低下した働きを活性化することによって、鎮痛作用を現すことが分かっている<sup>10, 11)</sup>。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

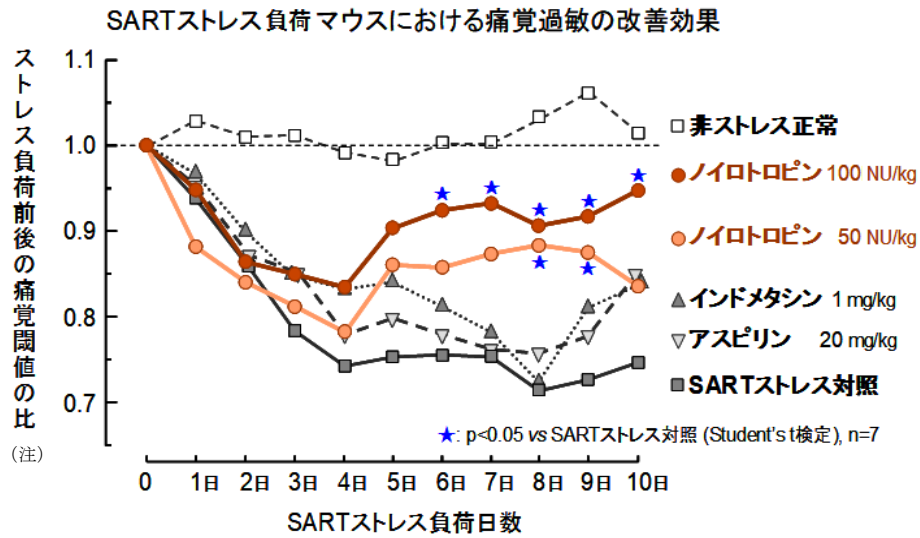
1) SARTストレス負荷動物における痛覚過敏改善効果(マウス、ラット)<sup>12, 13)</sup>

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ストレス負荷)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ストレス負荷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(ED<sub>50</sub>値)は207NU/kgで、正常動物の場合(617NU/kg)より強かった<sup>12)</sup>。

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ストレス負荷マウスの痛覚過敏が用量依存的に改善された。そのED<sub>50</sub>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ストレス負荷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の連日経口投与ではほとんど改善されなかった<sup>13)</sup>。



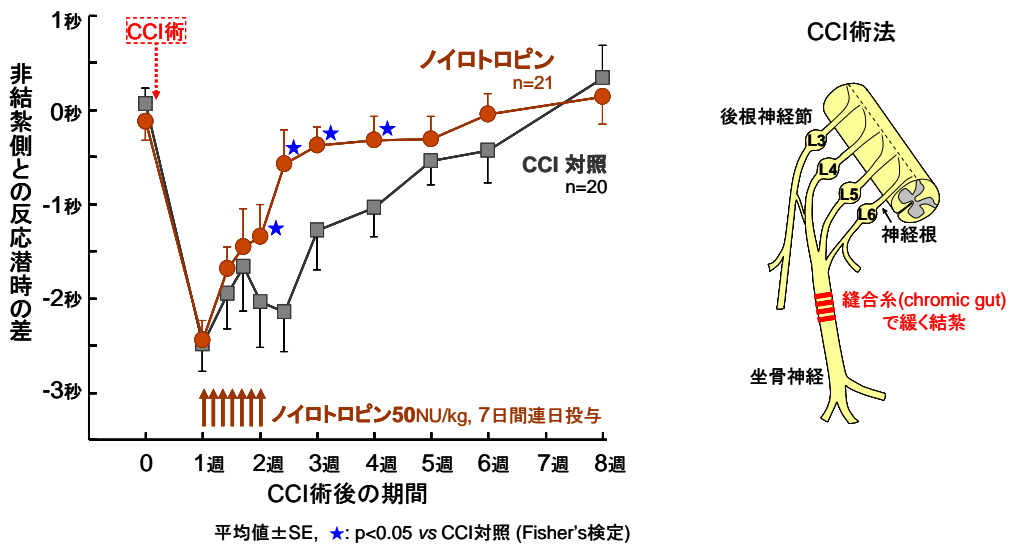
(注) SARTストレス負荷後の痛覚閾値(g)をSARTストレス負荷前の痛覚閾値(g)で除した値

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

2) CCIラットにおける痛覚過敏の改善効果及び発症抑制効果<sup>14, 15)</sup>

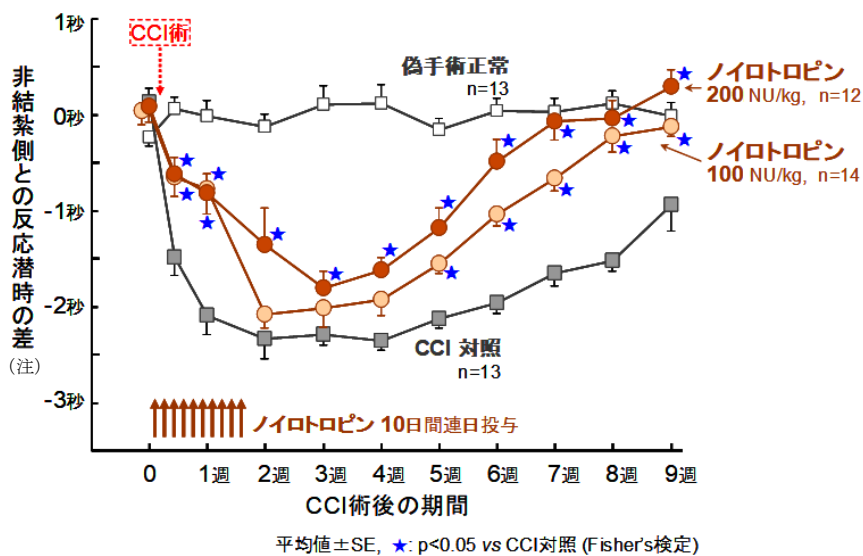
ラットの坐骨神経を縫合糸 (chromic gut) で緩く結紮すると、数日後から結紮側足趾に痛覚過敏状態が惹起される。このCCI術後14日目の痛覚過敏ラットに、本剤100 NU/kgを単回腹腔内投与すると、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏が抑制された<sup>14)</sup>。また、本剤50 NU/kgを痛覚過敏となった術後1週間目から2週間後にかけて、7日間連日腹腔内投与して治療効果について検討したところ、投与終了から2週間にわたって効果が持続し、CCI術による温熱性痛覚過敏を改善した<sup>14)</sup>。

CCIラットにおける温熱性痛覚過敏の改善効果



更に、本剤100又は200 NU/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<sup>15)</sup>。

CCIラットにおける温熱性痛覚過敏の発症抑制効果



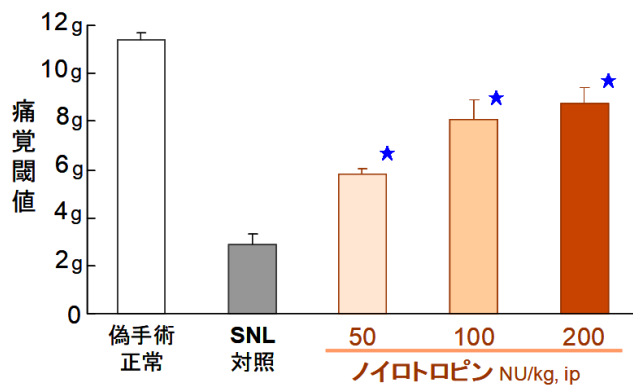
(注) CCI術を施した坐骨神経結紮側足趾の反応潜時から非結紮側足趾の反応潜時を引いた値

### 3) SNL 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<sup>16)</sup>

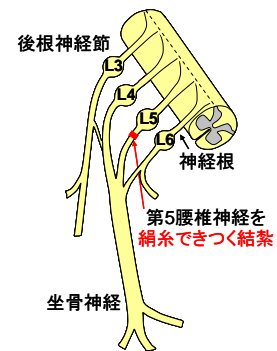
マウスの第5腰椎神経を絹糸できつく結紮すると、数日後から結紮側足趾に痛覚過敏と機械刺激性アロディニアが惹起される。このSNL術後7日目のマウスに、本剤50~200NU/kgを単回腹腔内投与すると、SNL術により惹起された温熱性及び機械刺激性痛覚過敏(図A)、及びアロディニアが用量依存的に改善された。

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 20µgを脊髄クモ膜下腔内投与すると、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 20µg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)<sup>16)</sup>。

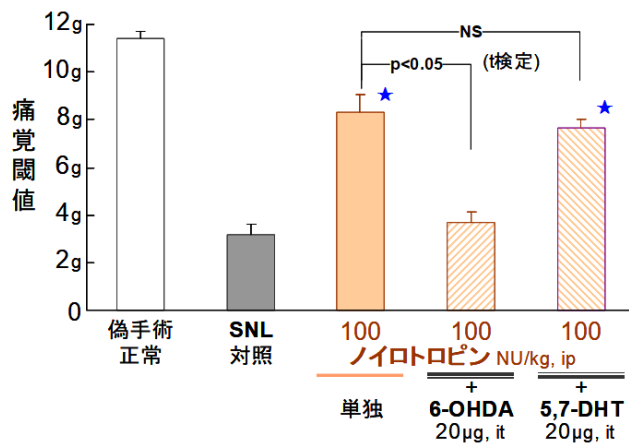
図A SNLマウスにおける用量依存的な機械刺激性痛覚過敏の改善効果



SNL術法



図B ノイロトピンの痛覚過敏改善効果に及ぼす神経破壊薬の影響



平均値±SE, n=8

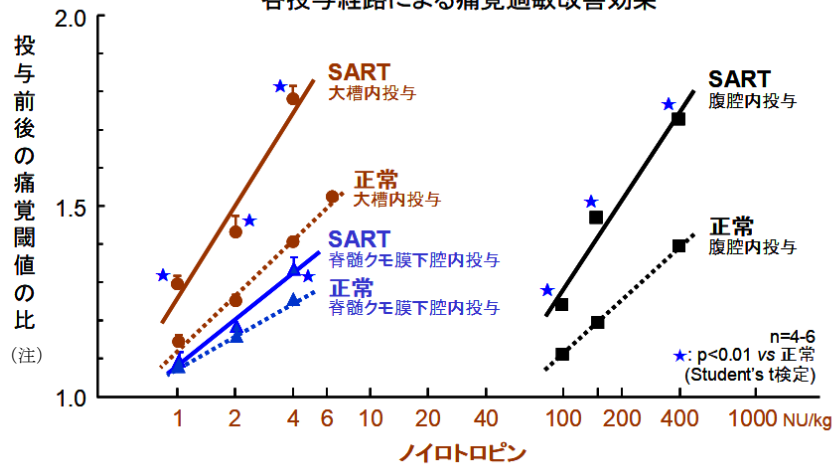
\*: p<0.05 vs SNL対照 (Tukey-Kramer検定)

### 4) 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<sup>17)</sup>

本剤のSARTストレス負荷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ストレス負荷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、上位中枢を介して作用していることが示唆された<sup>17)</sup>。

SARTストレスマウス及び正常マウスにおける  
各投与経路による痛覚過敏改善効果

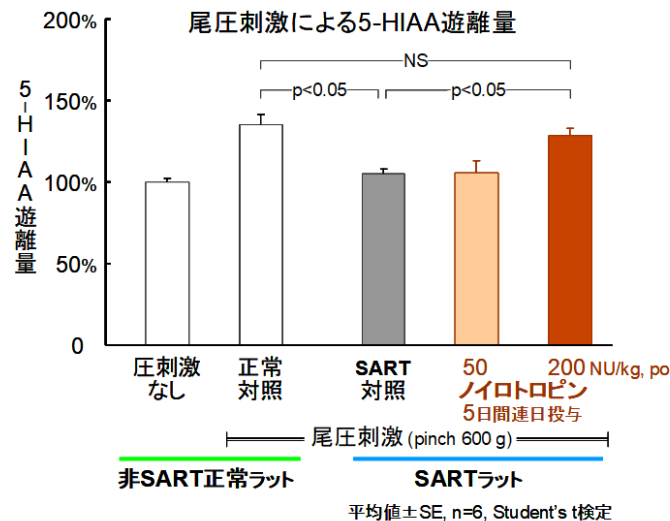


(注) 投与後の痛覚閾値 (g) を投与前の痛覚閾値 (g) で除した値

5) 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<sup>18-20)</sup>

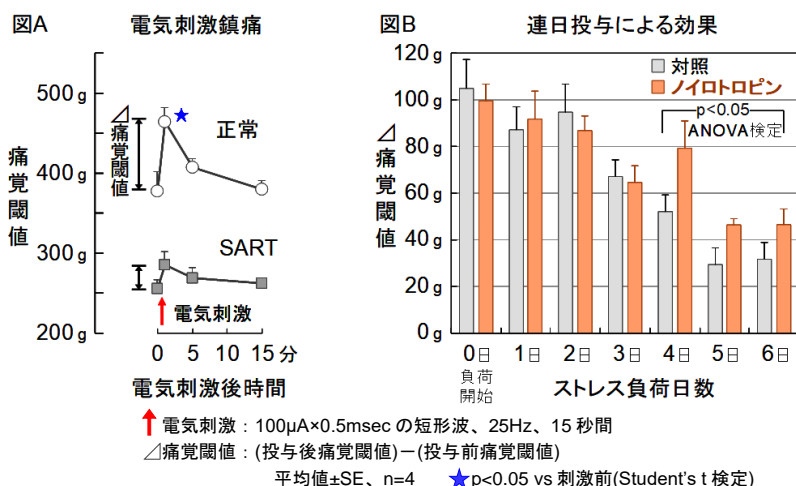
①SART ストレス負荷ラットでは、痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の中継核でありセロトニン作動性神経の起始部である延髄大縫線核において、尾圧刺激によるセロトニン代謝物である 5-HIAA 遊離量が低下している。

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 ストレス負荷ラットにおける 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<sup>18)</sup>。



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 ストレス負荷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)。

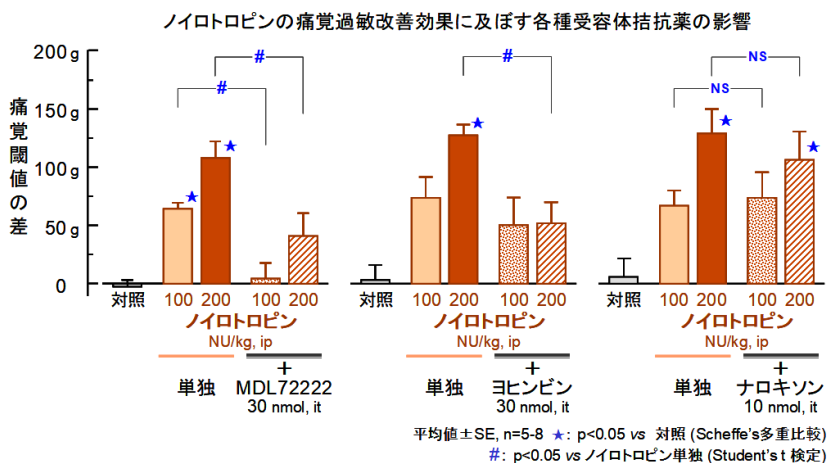
本剤 100NU/kg を SART ストレス負荷開始から 6 日間連日腹腔内投与すると、SART ストレス負荷ラットにおける延髄大縫線核への電気刺激による鎮痛作用の減弱が改善された (図 B)。このことから、本剤は痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の機能を改善していることが示唆された<sup>19)</sup>。



③SART ストレス負荷ラットにおいて、本剤の腹腔内投与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<sup>(注)</sup>する脊髄に、セロトニン作動性の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 MDL72222 30nmol 又はノルアドレナリン作動性の $\alpha_2$ 受容体拮抗薬ヨヒンビン 30nmol を脊髄クモ膜下腔内投与すると抑制された。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-HT<sub>3</sub>受容体及びノルアドレナリン作動性の $\alpha_2$ 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<sup>20)</sup>。

(注) 投射: 神経が別の神経に到達して、神経伝達がおこなわれるシナプスを形成する

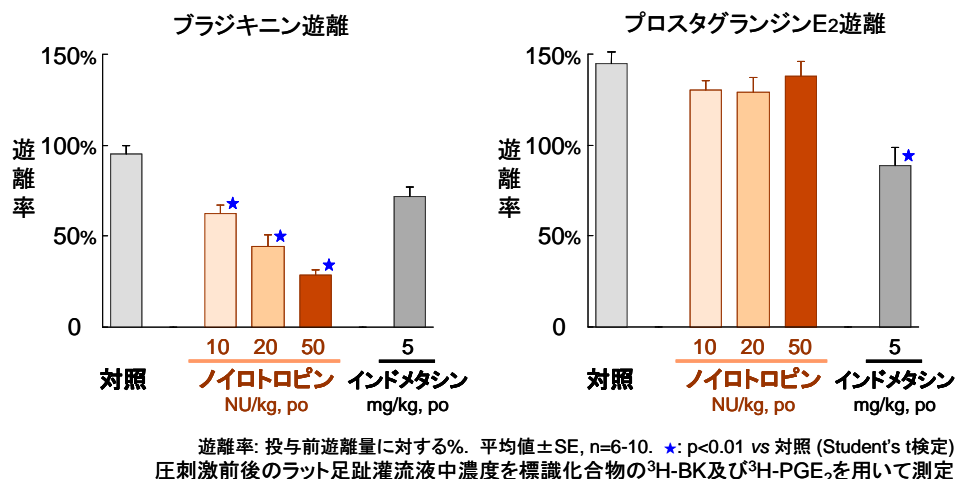


#### 6) ブラジキニン遊離抑制作用(ラット、ex vivo)<sup>21)</sup>

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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 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、PGE<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub> 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<sup>21)</sup>。

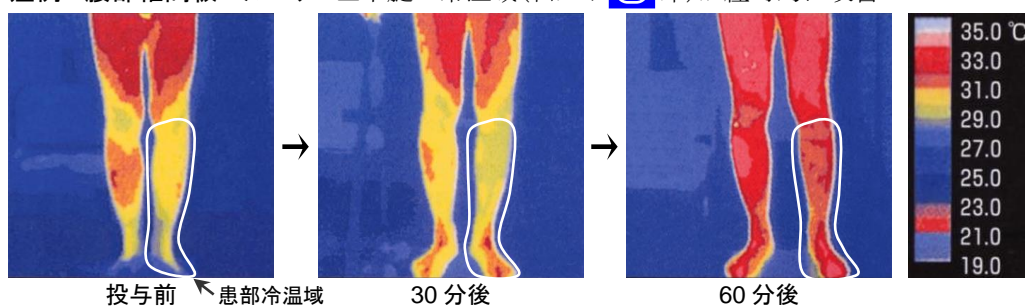




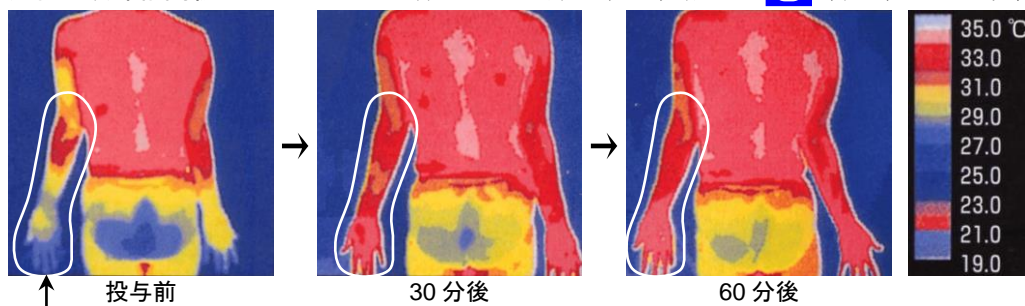
7) 末梢循環改善作用に基づく患部冷温域の皮膚温上昇作用(臨床)<sup>22)</sup>

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<sup>22)</sup>。

症例1 腰部椎間板ヘルニア: 左下腿の冷温域(白スキ ○ 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(白スキ ○ 印)が経時的に改善



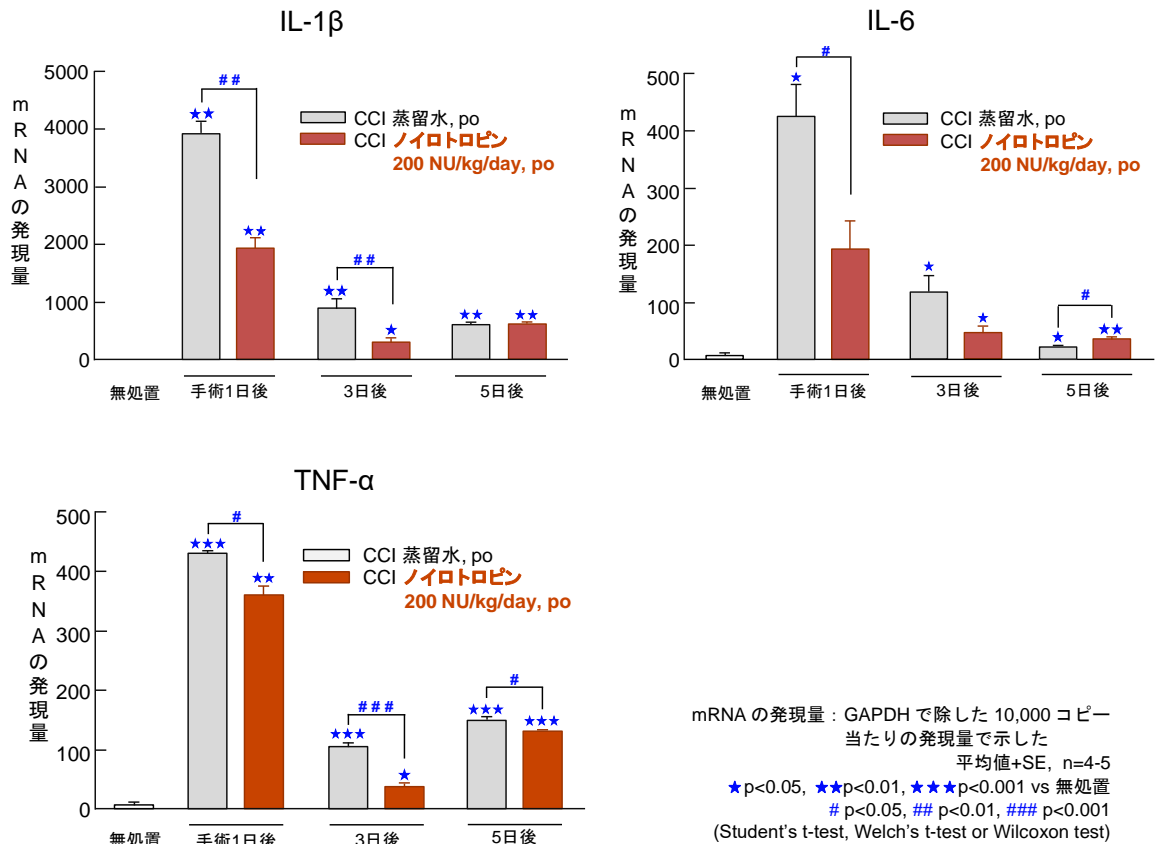
8) 末梢神経損傷部位における脱髄(末梢神経の軸索を囲む髓鞘が障害され、軸索がむき出しになること)に対する作用(マウス、ラット)

①脱髄の抑制作用 (マウス)<sup>23)</sup>

マウスの坐骨神経を縫合糸(chromic gut)で緩く結紮すると、損傷した坐骨神経の周囲で炎症と脱髄が引き起こされる。このCCIモデルマウスを用いて、末梢神経の損傷に対する本剤の効果を検討した。

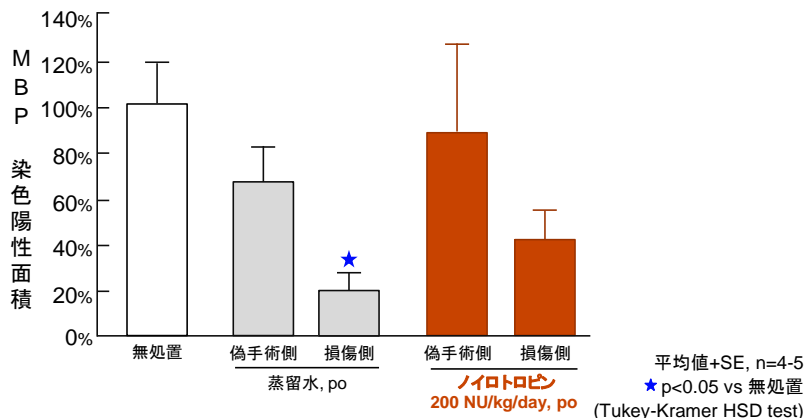
本剤をCCI手術3日前より200NU/kg/dayで連日経口投与すると、CCI術後1日目の坐骨神経の損傷部位における炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6及びTNF- $\alpha$ )の発現増加が抑制された。

## 炎症性サイトカインの抑制作用



また、CCI術後5日目の坐骨神経の脱髓の進行に対する効果を、髓鞘を形成するタンパクであるミエリン塩基性タンパク質（MBP）を免疫染色し、陽性を示す面積の割合で本剤の効果を評価した。その結果、本剤は坐骨神経の脱髓の進行を抑制した<sup>23)</sup>。

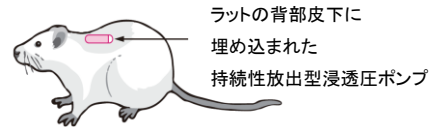
## 脱髓の抑制作用



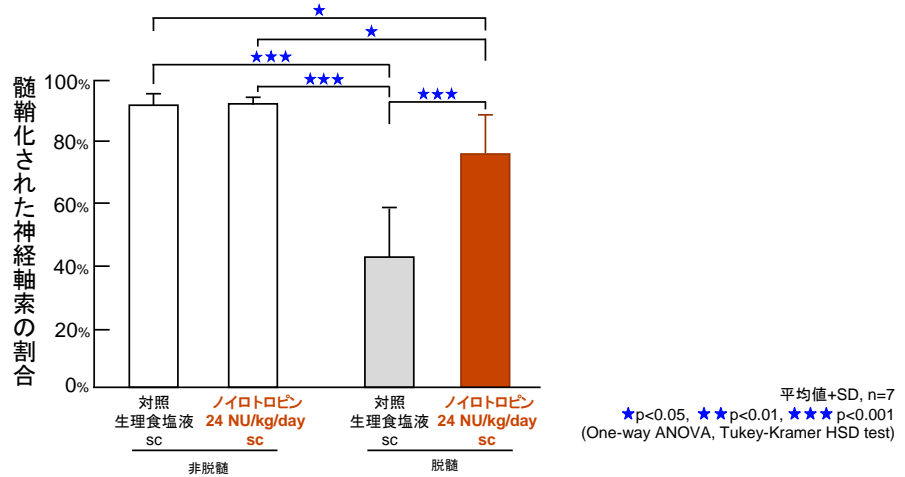
## ②脱髓の改善作用（ラット）<sup>24)</sup>

ラット皮膚切開後、坐骨神経内にリゾホスファチジルコリン注射を行うと、7日後に坐骨神経の脱髓がピークに達する。このリゾホスファチジルコリン誘発脱髓モデルラットを用いて、末梢神経の髓鞘を形成するシュワン細胞に対する本剤の効果を検討した。坐骨神経内にリゾホスファチジルコリン注射を行った7日後に、本剤を

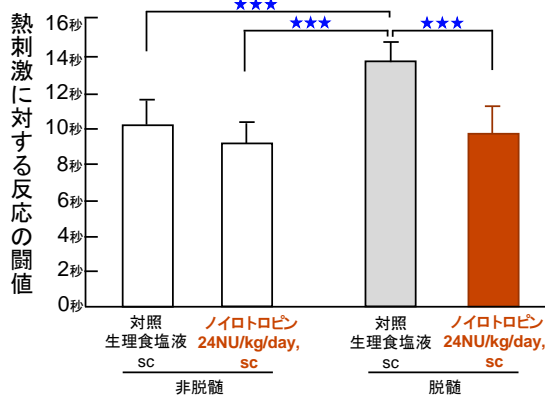
充てんした 24 時間持続性放出型浸透圧ポンプをラットの背部皮下に埋め込み、24NU/kg/day で 7 日間全身持続投与したところ、坐骨神経の髄鞘の再生が促進され、温熱性及び機械刺激性痛覚鈍麻が回復した<sup>24)</sup>。



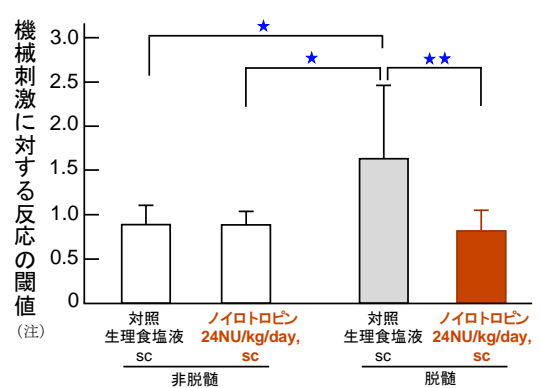
### 脱髄の改善作用



### 温熱性痛覚鈍麻の改善効果



### 機械性痛覚鈍麻の改善効果



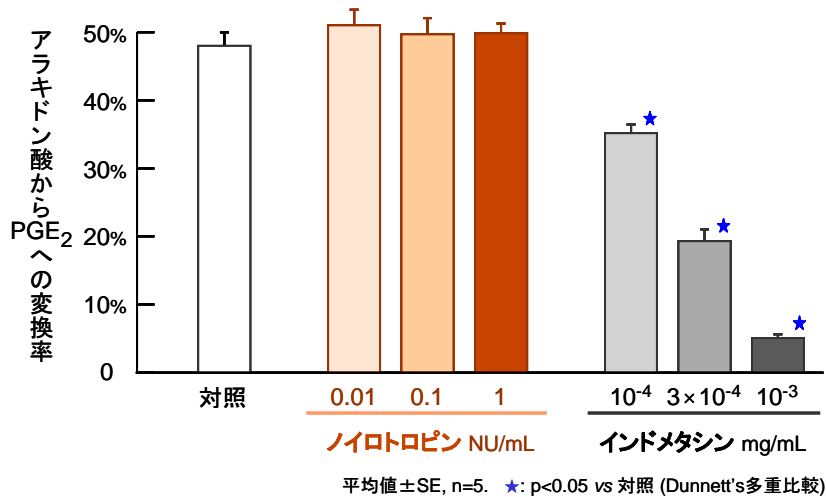


9) その他の鎮痛関連作用

①プロスタグランジン産生に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

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 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 産生系において、本剤は PGE<sub>2</sub> 産生に影響を及ぼさなかった。一方、インドメタシンは PGE<sub>2</sub> 産生を濃度依存的に抑制した<sup>25)</sup>。

プロスタグランジン産生に及ぼす影響

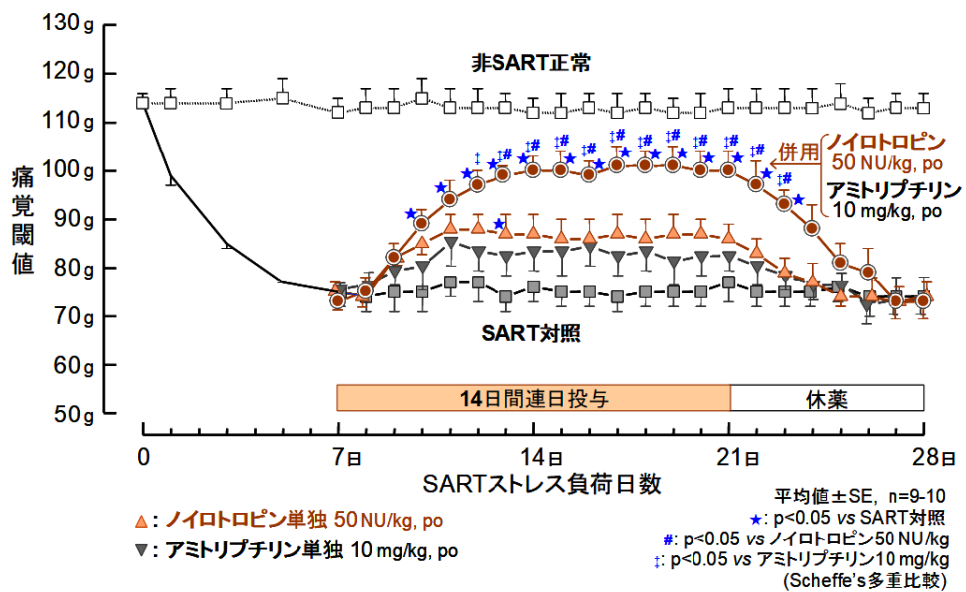


②アミトリプチリンとの併用 (マウス)<sup>26)</sup>

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。

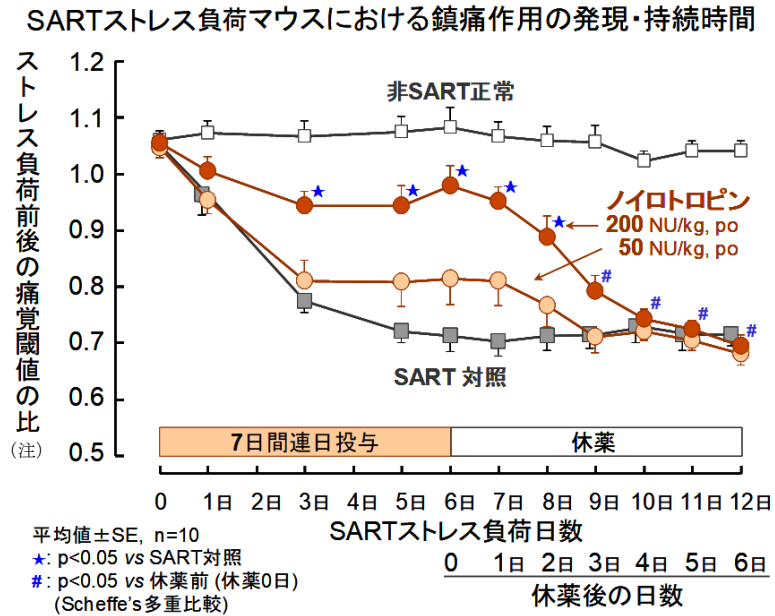
このことから、本剤の作用機序はアミトリプチリンの作用機序と異なること、及び本剤の効果は可逆的であることが示唆された<sup>26)</sup>。

SARTストレス負荷マウスにおけるアミトリプチリンとの併用効果



(3) 作用発現時間・持続時間<sup>26)</sup>

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<sup>26)</sup>。



(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**

### **1. 血中濃度の推移**

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし。
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし。
- (3) 中毒域  
該当資料なし。
- (4) 食事・併用薬の影響  
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) 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) その他  
該当資料なし。

### **3. 母集団（ポピュレーション）解析**

- (1) 解析方法  
該当資料なし。
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし。

### **4. 吸収**

該当資料なし。

### **5. 分布**

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし。
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし。
- (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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4 代謝

本剤は CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP4A11 の基質となる種々の薬物の代謝に影響を与えないこと、また CYP2E1、CYP3A4 により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ている (*in vitro* 試験)。

<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 (0.004NU/mL) 付近で CYP 活性をほとんど阻害しないこと、及び  $K_i$  値<sup>(注)</sup>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 (0.03NU/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*)<sup>27)</sup>。

(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

(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活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者  
該当資料なし。

11. その他  
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

設定されていない。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない。

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない。

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (8) 高齢者

##### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（自律神経機能）が低下している。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない。
- (2) 併用注意とその理由  
設定されていない。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

##### 11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	蕁麻疹、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) 発現頻度は、使用成績調査を含む。

<参考>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。(詳細は次ページ)

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(%)		
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	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%
蕁麻疹	—	1 件 0.01%	1 件 0.01%
蕁麻疹様発疹	—	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%
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	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%
<b>自律神経系障害</b>	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%
<b>その他の特殊感覚障害</b>	—	1 例 0.01%	1 例 0.01%
味覚異常	—	1 件 0.01%	1 件 0.01%
<b>精神障害</b>	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%
<b>消化管障害</b>	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%

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(%)		
<b>消化管障害(つづき)</b>			
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%
<b>呼吸器系障害</b>	—	1例 0.01%	1例 0.01%
発作(喘息)	—	1件 0.01%	1件 0.01%
<b>一般的全身障害</b>	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%

#### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

#### 10. 過量投与

設定されていない。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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ので、自動分包機等を使用する際には注意すること。

14.1.2 本剤はフィルムコーティングを施しているので、粉碎混合は避けること。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 本剤はフィルムコーティングを施しているので、薬剤をかみ砕かずに服用するよう指導すること。

14.2.3 本剤を保存する際は、湿気・光を避けて保存するよう指導すること。

<解説>

#### 14.1.1 14.1.2

本剤は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おいがありフィルムコーティングを施している。

粉碎後の安定性は「XIII. 1. (1) 粉碎」の項参照。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

## 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」の項参照。

#### (2) 安全性薬理試験 (25, 28-33)

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。

試験項目	動物	投与経路	用量 NU/kg	方法	結果	文献
一般 症状 ・ 中枢 神経 系	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。	28)
	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。	28)
	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。	28)
	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。	28)
	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。	28)
	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。	28)
	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。	28)
	ストリキニーネけいれん	マウス	経口 250 500 1,000 静脈内 50 腹腔内 50 100 250	強直性伸展けいれん、死を指標。	無影響。	28)
	ペンチレンテトラゾールけいれん	マウス	経口 250 500 1,000 腹腔内 100 250	間代性けいれん・強直性けいれん、死を指標。	無影響。	28)
	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 <sup>(注)</sup> 。	28)
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 静脈内 20 50	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。	28)	
	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で攻撃行動を軽度に抑制。	28)	

(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。	28)
	フィゾスチグミン致死	マウス	経口	500 1,000	投与1時間後にフィゾスチグミンを静脈内投与。	無影響。	28)
	オキソトレモリン振戦・流涎	マウスラット	経口	250 500 1,000	投与1時間後にオキソトレモリンを腹腔内投与。	無影響。	28)
			腹腔内	250	投与30分後にオキソ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 電気刺激収縮	モルモット	in vitro	10 <sup>-1</sup> 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。	28)
	摘出子宮 (発情期・発情間期・妊娠10~12日) 自動運動	ラット		10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-1</sup> 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 in situ	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。	28)
	生体位子宮運動 in situ	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。	28)
	全血凝固時間 ex vivo	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。	29)
	Ca <sup>2+</sup> 再加凝固時間 ex vivo						
	溶血性	ウサギ	in vitro	10 <sup>-2</sup> ~2 NU/mL	クエン酸Na添加血液を用いて観察。	溶血性なし。	29)
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。	28)
	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。	28)
			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	25)
	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。	30)
	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。	30)
	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PGI <sub>2</sub> ・PGE <sub>2</sub> 量を測定。	無影響。	30)
	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。	28)
肝系	ブロムサルファレイン(BSP)排泄	ラット	経口	500 1,000	投与1時間後に、BSP 75mg/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。	29)
			経口 7日間	250 500			

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。	29)
	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 75mg/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。	29)
	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。	31)
	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。	31)
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。	28)
	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。	28)
	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500 NU/kgで軽度の抑制作用。	28)
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。	32)
	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。	33)

写真：胃粘膜障害性<sup>25)</sup>

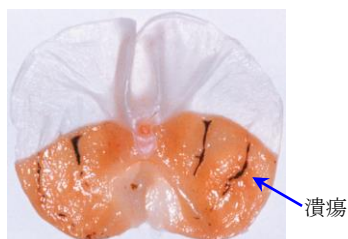
18時間絶食したラットに被験薬を経口投与し、3.5時間後に摘出したラット胃を1%ホルマリンで固定して肉眼的に観察したところ、本剤 300 及び 1,000NU/kg で胃粘膜障害はみられなかった<sup>25)</sup>。



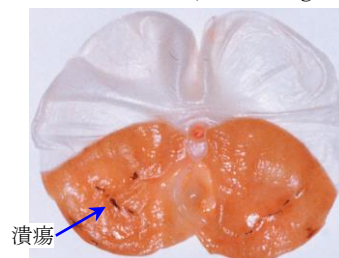
ノイトロピン 300NU/kg



ノイトロピン 1,000NU/kg



インドメタシン 10mg/kg



ジクロフェナク 20mg/kg

(3) 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<sup>34)</sup>

動物	性	LD <sub>50</sub> 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	—	—

(2) 反復投与毒性試験<sup>35, 36)</sup>

雌雄ラットに 50、150、500NU/kg を 1 日 1 回、30 日間連続経口投与<sup>35)</sup>、また雄ラットに 50、150、500NU/kg を 1 日 1 回、6 箇月間連続経口投与<sup>36)</sup>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 <sup>(注)</sup> 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

(3) 遺伝毒性試験<sup>37)</sup>

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、いずれの試験系においても変異原性は認められなかった<sup>37)</sup>。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>38-41)</sup>

5、50、500NU/kg をマウス妊娠前及び妊娠初期<sup>38)</sup>、器官形成期<sup>39)</sup>、周産期及び授乳期<sup>40)</sup>並びにウサギ器官形成期<sup>41)</sup>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 <sup>(注)</sup> 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		
♀		妊娠6-15日の10日間	>500		
♀		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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性<sup>42)</sup>

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<sup>42)</sup>。

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

## 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

4年。

安定性試験結果に基づく。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存（1～30℃）

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は、防湿・遮光をして保存すること。光により退色する可能性がある。

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり。

患者向医薬品ガイド：なし。

その他の患者向け資材：あり。「ノイロトロピン錠を飲まれる患者さんへ」

### 6. 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

### 7. 国際誕生年月日

該当しない。

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

「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	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
現	ノイロトロピン®錠 4単位	2008年3月14日	22000AMX 00961000	2008年6月20日	—
旧	ノイロトロピン®錠	1987年10月2日	16200AMZ 01449000	1988年5月27日	1988年7月25日



9. 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

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。

用法及び用量に関連する注意は次のとおりである。

<b>効能又は効果の追加：帯状疱疹後神経痛</b>
<b>用法及び用量に関連する注意</b> <b>&lt;帯状疱疹後神経痛&gt;</b> 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。

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ヵ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ヵ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。

10. 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：1995年3月9日

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	HOT 番号(9桁)	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 <sup>®</sup> 錠 4単位	101027501	1149023F1036	620007022

14. 保険給付上の注意

設定されていない。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 山村秀夫ほか：医学のあゆみ. 1988; **147**: 651
- 2) 小野啓郎ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 2017
- 3) 小野啓郎ほか：薬理と治療. 1982; **10**: 5813
- 4) 中川正ほか：薬理と治療. 1982; **10**: 5833
- 5) 小野啓郎ほか：基礎と臨床. 1987; **21**: 837
- 6) 三浦隆行ほか：基礎と臨床. 1986; **20**: 9089
- 7) 富重守ほか：基礎と臨床. 1981; **15**: 2767
- 8) 中川正ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 2027
- 9) 光延文裕ほか：新薬と臨床. 1999; **48**: 61
- 10) Okai, H. et al.: Life Sciences. Pain Research. 2008; **23**: 11
- 11) Okai, H. et al.: Life Sciences. 2015; **136**: 79
- 12) 呉晃一郎ほか：基礎と臨床. 1981; **15**: 2459
- 13) 浪松昭夫ほか：応用薬理. 1986; **32**: 599
- 14) Toda, K. et al.: Life Sciences. 1998; **62**: 913
- 15) Saleh, M. R. et al.: Life Sciences. 1998; **63**: 1931
- 16) Suzuki, T. et al.: Anesthesia & Analgesia. 2005; **101**: 793
- 17) Hata, T. et al.: J. Pharmacol. 1988; **48**: 165
- 18) Ohara, H. et al.: Gordon and Breach Science, New York. 1992; P791
- 19) Ohara, H., et al.: Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1992; P239
- 20) Kawamura, M. et al.: Life Sciences. 1998; **62**: 2181
- 21) Ohara, H. et al.: Eur. J. Pharmacol. 1988; **157**: 93
- 22) 本村喜代二ほか：Biomedical Thermology. 1988; **8**: 188
- 23) Nishimoto, S. et al.: Biologicals. 2016; **44**: 206
- 24) Matsuoka, H. et al.: Int J Mol Sci. 2018; **19**: 516
- 25) 岡崎良平ほか：新薬と臨床. 1999; **48**: 616
- 26) 河村稔ほか：診療と新薬. 1997; **34**: 1125
- 27) 細江大上ほか：医薬品研究. 2007; **38**: 369
- 28) 呉晃一郎ほか：基礎と臨床. 1981; **15**: 2442
- 29) 社内資料：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 - 補遺 -.
- 30) 東口高志ほか：薬理と治療. 1987; **15**: 3673
- 31) 井上明文ほか：薬理と治療. 1987; **15**: 3973
- 32) 三浦智士ほか：医薬品研究. 1986; **17**: 261
- 33) 東口高志ほか：日薬理誌. 1990; **96**: 153
- 34) 大原啓敬ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1811
- 35) 菅原國一ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1817
- 36) 三上博輝ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1825
- 37) 社内資料：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.
- 38) 藤村一ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1757
- 39) 藤村一ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1773
- 40) 藤村一ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1791

- 41)藤村一ほか：薬理と治療. 1981; **9**: 1807  
42)三上博輝ほか：基礎と臨床. 1981; **15**: 2984  
43)社内資料：ノイロトロピン錠 4 単位の粉砕後の安定性について  
(注) 引用文献中の「NT」・「NSP」はノイロトロピンを表す

## 2. その他の参考文献

該当資料なし。

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

	ノイトロピン <sup>®</sup> 錠 4 単位	ノイトロピン <sup>®</sup> 注射液 3.6 単位
国 名	中華人民共和国	
販 売 名	神経妥楽平 <sup>®</sup> Neurotropin <sup>®</sup> Tablet	神経妥楽平 <sup>®</sup> Neurotropin <sup>®</sup> Injection
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	4.0Neurotropin 単位/錠	3.6Neurotropin 単位/3mL/管
発 売 年	1995 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	腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経 痛、皮膚疾病(湿疹、皮炎、蕁麻疹)に 伴うそう痒、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 回ノイトロピン単位 として、3.6Neurotropin 単位 (1 管) を 皮下、筋肉或いは静脈内に注射する。な お、年齢、症状により適宜増減する。
		<b>スモン(SMON)後遺症状の冷感・異常知 覚・痛み</b> 通常、成人 1 日 1 回ノイトロピン単位と して、7.2Neurotropin 単位 (2 管) を静 脈内に注射する。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 14. 適用上の注意

###### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 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。

###### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.2 本剤はフィルムコーティングを施しているため、薬剤をかみ砕かずに服用するよう指導すること。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

<参考>

本剤粉碎時の安定性試験については下記の通りである<sup>43)</sup>。

試験方法：本剤とバレイシヨデンプン（未乾燥）を1：5の割合で粉碎混合し、硫酸紙薬包紙に包んで保存した。

試験条件：室温 40℃とした。湿度は50～91%とし、14日間保存した。

外観：におい及び吸湿の状態を観察した。

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉碎後の安定性	40℃/50%RH	14日	粉碎後薬包紙で包む。	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			

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし。

「IV. 1. (4) 製剤の物性」の項参照。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし。

## 〔文献請求先及び問い合わせ先〕

弊社医薬情報担当者又は下記「くすりの相談窓口」に  
お問い合わせください。

日本臓器製薬株式会社 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](mailto:okusuri@nippon-zoki.co.jp)

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)04987174111304