

※※2015年2月改訂（第9版 処方箋医薬品表示変更に伴う改訂）
 ※2012年2月改訂（第8版 薬食安通知等に基づく改訂）

※※ 生物由来製品
 処方箋医薬品
 注意—医師等の処方箋に
 より使用すること

疼痛(非オピオイド、非シクロオキシゲナーゼ阻害)
 スモン後遺症状(冷感・異常知覚・痛み)、アレルギー性鼻炎・そう痒

ノイロトロピン®注射液3.6単位

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤

日本標準商品分類番号	
874420, 871149	
承認番号	21800AMX10672000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1976年11月
再評価結果	1984年9月
効能追加	1993年3月

貯 法：室温保存（1～30℃）、開封後はしゃ光。
 使用期限：4年。外箱・アンプルラベルに表示。

Neurotropin® 3.6 N.U. injection

【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

【組成・性状】

販売名	ノイロトロピン注射液3.6単位
剤形	注射剤（ガラスアンプル）
成分・含量 1管3mL中	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 3.6ノイロトロピン単位含有
添加物	等張化剤、pH調整剤
pH	7.0～8.0
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）
色調・性状	無色～淡黄色の水性注射液で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに辛い

本剤の有効成分は、ウサギの皮膚抽出物である。
 本剤の製造に用いるワクシニアウイルスの培養には、鶏卵、ウサギ、カゼインペプトン（ウシ乳及びブタ腺臓由来）を使用している。

【効能・効果】【用法・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)に伴う搔痒、 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。
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 スモン（SMON）後遺症状の冷感・異常知覚・痛みに対する投与期間は、6週間を目安とする。ただし、投与開始2週間で何ら効果が認められない場合には漫然と投薬を続けないように注意すること。

【使用上の注意】

1. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告を参考に集計した。（再審査対象外）

※(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脈拍の異常、胸痛、呼吸困難、血圧低下、意識喪失、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 (注1)	発疹、そう痒	じんま疹、喘息発作	紅斑
循環器	—	血圧上昇、心悸亢進	血圧低下
消化器	—	悪心・嘔気、嘔吐、口渇、食欲不振	腹痛、下痢
精神神経系	眠気	めまい、頭痛・頭重感、しびれ、発汗	ふらつき、ふるえ、けいれん、異常感覚、冷感、発赤、潮紅（フラッシング）、冷汗、意識障害、意識喪失、ぼんやり
肝臓	—	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇	—
投与部位	—	注射部発赤、注射部腫脹	注射部疼痛、注射部硬結



	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	ほてり	顔面紅潮、気分不良、倦怠感、脱力感、一過性の不快感、悪寒	浮腫、腫脹、発熱、さむけ、戦慄

(注1) 過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 高齢者への投与

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

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児への投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 適用上の注意

(1) 筋肉内投与時

組織、神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) 注射部位に疼痛・硬結をみることもある。

(2) 配合時

ジアゼパム注射液と混合するとき、沈殿を生じるので配合しないこと。(1)

(3) アンプルカット時

本剤にはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンプルを使用しているが、更に安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。(末尾アンプルカット方法参照)

※【薬物動態】

薬物代謝酵素

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）。(2)

【臨床成績】

二重盲検比較試験8編を含む国内で実施された31編の臨床試験報告(1,104例)の概要は下記の通りで、適応疾患における有効率(有効以上)は60%(666/1,104例)であった。(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)

疾患名	有効以上
腰痛症 (n=194)	60%
頸肩腕症候群 (n=114)	61%
症候性神経痛 (n=313)	61%
皮膚疾患に伴うそう痒 (n=289) (注2)	61%
アレルギー性鼻炎 (n=149)	58%
SMON後遺症状の冷感・異常知覚・痛み (n=45)	58%

(注2) 内訳：湿疹・皮膚炎群 220例、慢性じんま疹 69例

参考1. 二重盲検比較試験(有用率) (3)(4)(5)(7)(8)

疾患名	ノイロトロピン	プラセボ	U検定
腰痛症	69% (n=42)	45% (n=44)	P<0.05
症候性神経痛	35% (n=34)	14% (n=35)	P<0.01
皮膚疾患に伴うそう痒			
慢性じんま疹	63% (n=51)	43% (n=49)	P<0.05
湿疹・皮膚炎群(注3)	64% (n=56)	38% (n=52)	P<0.01
アレルギー性鼻炎(注4)	69% (n=26)	20% (n=25)	P<0.01
アレルギー性鼻炎	58% (n=59)	24% (n=62)	P<0.01

(注3) 慢性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、アトピー性皮膚炎など

(注4) 当該試験の成績のみ有効率

参考2. SMON後遺症状/症状別効果(改善率) (10)

症状名	ノイロトロピン	プラセボ	U検定
冷感	81% (n=21)	32% (n=22)	P<0.01
しびれ感	63% (n=24)	23% (n=22)	P<0.05
しめつけ感・付着感	52% (n=23)	27% (n=22)	P<0.10
ピリピリ、ジンジン感	57% (n=23)	14% (n=21)	P<0.01
痛み	60% (n=20)	27% (n=22)	P<0.05

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

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(反復寒冷負荷)動物、CCI(慢性絞扼性神経損傷)ラットやSNL(脊髄神経結紮)マウスに対して優れた効果を示す。また、末梢侵害刺激局所において、起炎物質であるブラジキニンの遊離抑制作用を示し、これらは本剤の薬効薬理における特長をなす。(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)

(1) SARTストレス(反復寒冷負荷)動物における痛覚過敏改善効果

動物の飼育温度を昼間は1時間ごとに室温(24℃)と低温(マウス4℃、ラット-3℃)に変化させ、夜間は低温で飼育する(SARTストレス)と、4日目以降から安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛覚過敏モデルとなる。

このSARTストレスマウスに本剤を単回腹腔内投与すると、用量依存的な鎮痛効果が認められ、その鎮痛効力(ED₅₀値)は91NU/kg(NU:ノイロトロピン単位)で、正常動物の場合(239NU/kg)より強かった。(19)

また、本剤の連日腹腔内投与により、SARTストレスマウスの痛覚過敏が用量依存的に抑制された。そのED₅₀値は単回投与の場合より小さく、7日目で10NU



/kgとなり、本剤の反復投与により鎮痛効力が増大した。(20)

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

ラットの坐骨神経を縫合糸 (chromic gut) で緩く結紮すると、数日後から痛覚過敏状態が惹起される。このCCI術後14日目の痛覚過敏ラットに、本剤100NU/kgを単回腹腔内投与すると、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏が抑制された。更に、本剤50NU/kgを術後7日目から1週間、連日腹腔内投与すると、投与終了から2週間にわたって効果が持続し、CCI処置による温熱性痛覚過敏を改善した。(15)

また、CCIモデルにおける痛覚過敏の発症に対する本剤の効果を検討した。CCI術日の翌日から10日間、本剤100又は200NU/kg/dayの連日腹腔内投与により、CCI処置による温熱性痛覚過敏の発症を用量依存的に抑制した。(16)

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

マウスの第5腰椎神経を絹糸できつく結紮すると、数日後から痛覚過敏と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、温熱性及び機械刺激性痛覚過敏、及びアロディニアが用量依存的に抑制された。(17)

2. 冷感・異常知覚に対する作用 (ラット)

キノホルムを反復投与したラットに低温負荷試験を行い、本剤の効果をサーモグラフィーで評価した。本剤50又は100NU/kgの単回静脈内投与により、低下した皮膚温回復反応が有意に改善された。(21)

3. 鎮痛作用及び冷感・異常知覚改善作用における作用機序

本剤は鎮痛作用に加え冷感・異常知覚改善作用を併せ持ち、その作用機序として、中枢性鎮痛機構の一つであるモノアミン作動性下行性疼痛抑制系の活性化作用、侵害刺激局所における起炎物質であるブラジキニンの遊離抑制作用、末梢循環改善作用等が考えられる。

(1)下行性疼痛抑制系の活性化作用 (マウス、ラット)

1) 本剤の痛覚過敏改善作用は、腹腔内又は脊髄くも膜下腔内投与に比べて中枢の大槽内投与で強く認められた。(SARTストレスマウス) (22)

2) 本剤は、セロトニン (5-HT) 作動性の下行性疼痛抑制系の中継核である延髄大縫線核の機能低下を改善した。(SARTストレスラット) (23)

3) 本剤の痛覚過敏改善作用は、下行性疼痛抑制系ニューロンが投射する脊髄に、5-HT₃受容体又はノルアドレナリン (NA) 作動性の α_2 受容体拮抗薬を脊髄くも膜下腔内投与すると抑制された。なお、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の脊髄くも膜下腔内投与では拮抗されなかった。(SARTストレスラット) (14)

4) 本剤の痛覚過敏改善作用は、下行性疼痛抑制系の5-HT又はNA作動性神経を延髄又は脊髄レベルで選択的に薬物破壊すると抑制された。(SARTストレスラット) (24)

また、本剤の痛覚過敏改善作用と抗アロディニア作用は、NA作動性神経を脊髄レベルで選択的に薬物破壊すると抑制された。(SNLマウス) (17)

(2)ブラジキニン遊離抑制作用 (ラット)

ラット足趾に侵害刺激 (圧刺激) を加えると、刺激局所にブラジキニン (BK) やプロスタグランジンE₂ (PGE₂) 等が増加する。この試験系に本剤10~50NU/kgを単回経口投与すると、PGE₂遊離には影響を及ぼさなかったが、BK遊離を用量依存的に抑制した。一方、インドメタシンはPGE₂遊離を抑制したが、BK遊離には影響を及ぼさなかった。(18)

(3)末梢循環改善作用

1) 組織血流改善作用 (ラット)

ラット足趾カラゲニン炎症に対する本剤の効果を、組織血流量、痛覚閾値及び浮腫を指標として経時的に検討した。本剤の100NU/kg静脈内投与により、炎症局所に生じる虚血を改善し、その後の痛覚過敏を改善するとともに炎症の治癒を促進した。この作用態度はモルヒネ、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ステロイド、 α ブロッカー等のいずれとも異なるものであった。(25)

2) 患部冷温域の皮膚温上昇作用 (臨床)

整形外科領域における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1~3管 (3.6~10.8NU) (注5) の静脈内注射により、患部皮膚温の低下を選択的に改善した。(26)

(注5) 本剤の承認された1回用量は1管又は2管である。
【効能・効果】【用法・用量】の項参照)

(4)視床下部ニューロンに対する作用 (ラット)

神経生理学的研究 (*in vivo*, *in vitro*) から、視床下部ニューロン発射活動を変化させた。これらの成績から、ニューロパシー性疼痛や異常知覚と関連すると考えられている知覚性ニューロン発射活動様式の異常を修飾することが示唆されている。(27)(28)

4. 抗アレルギー作用

(1)抗原誘発アレルギーモデルにおける症状改善作用 (モルモット)

モルモットを卵白アルブミン又はトルエンジイソシアネートで感作・誘発し、アレルギーモデルを作製した。これらの系に、本剤50~200NU/kgを連日経口投与すると、くしゃみ、鼻汁分泌、喘鳴が抑制された。(29)

(2)鼻粘膜副交感神経受容体数の調節作用 (モルモット)

アレルギー感作モルモットに抗原誘発を繰り返すと、鼻汁分泌に関与する鼻粘膜中のムスカリン性アセチルコリン受容体が増加する。この系に、本剤50~200NU/kgを連日経口投与すると、アセチルコリン受容体の増加が抑制された。(29)

(3)好酸球浸潤抑制作用 (マウス)

アレルギー性炎症において主要な役割を担う好酸球の局所浸潤に対する本剤の効果をT細胞依存性好酸球浸潤モデルマウスで検討した。本剤10~50NU/kg週2回、3週間の経口投与により、抗原 (ブタクサ花粉抽出物) 誘発24時間後における局所T細胞依存性好酸球浸潤が用量依存的に抑制された。同様の効果はシクロスポリンAの皮下投与でもみられた。(30)

【包装】

10管 50管 200管

【主要文献】

- ① 浜田義一ほか：ノイロトロピン特号 3 ccの配合変化。社内資料, 1989
- ※② 細江大上ほか：臨床におけるノイロトロピンと併用薬物との相互作用を予測するための放射性標識基質を用いた*in vitro*薬物動態試験。医薬品研究, **38** (8): 369, 2007
- ③ 川村次郎ほか：腰痛症に対するノイロトロピンの治療効果－二重盲検法による臨床試験－。新薬と臨床, **26**: 1505, 1977
- ④ 津山直一ほか：腰痛性疾患を主体とした、いわゆる症候性神経痛に対するノイロトロピンの治療効果－二重盲検法による臨床試験－。基礎と臨床, **11**: 309, 1977
- ⑤ 安田利顕ほか：二重盲検法によるノイロトロピンの止痒効果－慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群を対象として－。西日皮膚, **41**: 552, 1979
- ⑥ 小玉肇ほか：湿疹皮膚炎群疾患に対するノイロトロピン特号の治療効果－二重盲検による検討－。基礎と臨床, **13**: 698, 1979
- ⑦ 古市場夫ほか：鼻アレルギーに対するNeurotropinの治療効果－二重盲検法による検討－。耳鼻臨床, **70**: 135, 1977
- ⑧ 奥田稔ほか：鼻アレルギーに対するノイロトロピンの治療効果の検討。耳鼻臨床, **72**: 779, 1979
- ⑨ 祖父江逸郎ほか：SMON (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy) 後遺症状に対するノイロトロピンの臨床評価 多施設二重盲検交差比較試験。医学のあゆみ, **143**: 233, 1987
- ⑩ 祖父江逸郎ほか：SMON (Subacute Myelo-Optico-Neuropathy) 後遺症状の「冷感」および「しびれ感」を中心とする異常知覚に対するノイロトロピン注射剤の臨床的有用性の検討－多施設二重盲検比較試験－。臨床医薬, **8**: 833, 1992
- ⑪ 喜多富太郎ほか：マウスにおけるノイロトロピンの鎮痛効果とSARTストレスマウスにおける薬物の鎮痛作用。日薬理誌, **72**: 573, 1976
- ⑫ Hata, T. et al.: Experimental Studies on Optimal Conditions of Loading SART Stress (Repeated Cold Stress) upon Animals. Japan J. Psychosom. Med., **24**: 257, 1984
- ⑬ Yoneda, R. et al.: SART Stress-Induced Pathophysiological Functions and Effects of Neurotropin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York, P767, 1992
- ⑭ Kawamura, M. et al.: Neurotropin Induces Antinociceptive Effect by Enhancing Descending Pain Inhibitory Systems Involving 5-HT₃ and Noradrenergic α_2 Receptors in Spinal Dorsal Horn. Life Sciences, **62**: 2181, 1998
- ⑮ Toda, K. et al.: Antinociceptive Effects of Neurotropin in a Rat Model of Painful Peripheral Mononeuropathy. Life Sciences, **62**: 913, 1998
- ⑯ Saleh, M. R. et al.: Effects of Neurotropin on Hyperalgesia and Allodynia in Mononeuropathic Rats. Life Sciences, **63**: 1931, 1998
- ⑰ Suzuki, T. et al.: The Antiallodynic and Antihyperalgesic Effects of Neurotropin in Mice with Spinal Nerve Ligation. Anesthesia & Analgesia, **101**: 793, 2005
- ⑱ Ohara, H. et al.: Release of Inflammatory Mediators by Noxious Stimuli ; Effect of Neurotropin on the Release. Eur. J. Pharmacol., **157**: 93, 1988
- ⑲ 呉晃一郎ほか：ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の鎮痛作用。基礎と臨床, **15**: 2459, 1981
- ⑳ 浪松昭夫ほか：SART stress動物の生理機能異常に対するvaccinia virus接種家兔炎症皮膚抽出液の経口投与による防御効果。応用薬理, **32**: 599, 1986
- ㉑ 竹内俊二ほか：キノホルムによるラット血流障害に対するノイロトロピンの改善作用～サーモグラフィーによる評価～。社内資料, 1986

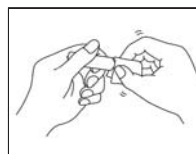
- ㉒ Hata, T. et al.: Mechanism of the Analgesic Effect of Neurotropin. Japan. J. Pharmacol., **48**: 165, 1988
- ㉓ Ohara, H. et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART-Stressed Animals : Effect of Neurotropin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York, P791, 1992
- ㉔ 三浦智士ほか：SARTストレスラットにおけるワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 (NSP) の鎮痛効果に及ぼすモノアミン作動性下行性疼痛抑制系神経の化学的除神経による影響。社内資料, 2000
- ㉕ 竹内俊二ほか：ラットカラゲニン炎症足における組織血流量、痛覚閾値および浮腫の変動とNeurotropinの作用。Biomedical Thermography, **7**: 119, 1987
- ㉖ 本村喜代二ほか：整形外科疾患における鎮痛剤 (ノイロトロピン特号) の作用のサーモグラフィーによる判定。Biomedical Thermology, **5**: 49, 1985
- ㉗ 中村清実ほか：ラット視床下部ニューロンに対するNeurotropinの作用。自律神経, **24**: 101, 1987
- ㉘ 小野武年ほか：ラット室傍核の血圧上昇関連ニューロンに対するノイロトロピンの作用。自律神経, **27**: 512, 1990
- ㉙ Namimatsu, A. et al.: Changes in Autonomic Nerve Receptors in the Nasal Mucosa of Guinea Pigs with Nasal Allergic Symptoms and Their Regulation by Neurotropin. "Neurotropin", Eds., de Weck, A. L. et al., Hogrefe&Huber Publishers, Toronto · Lewiston., P82, 1989
- ㉚ Yoshii, H. et al.: Neurotropin Inhibits Accumulation of Eosinophils Induced by Allergen Through the Suppression of Sensitized T-Cells. Int. J. Immunopharmacol., **17**: 879, 1995

【文献請求先】

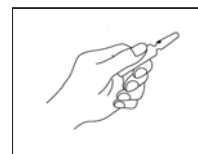
主要文献として上記に記載されている資料をご希望の方は下記にご請求ください。

日本臓器製薬 くすりの相談窓口
〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目1番2号
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 <http://www.nippon-zoki.co.jp/>

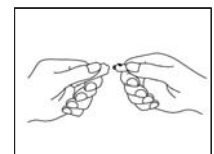
● アンプルカット方法



① カット部分をエタノール綿等で消毒することが望ましい。



② アンブル頭部の青丸印が真上にくるように持つ。



③ 青丸印を親指で押さえ、下の方向に軽く折ると、カットされる。このときエタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。

製造販売元

日本臓器製薬株式会社
大阪市中央区平野町2丁目1番2号

® 登録商標