

※※2021年1月改訂（第11版 薬効薬理の追加に伴う改訂）
 ※2020年12月改訂（第10版 製造販売元の住所変更に伴う改訂）

日本標準商品分類番号

871149

承認番号	22000AMX00961000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1988年7月
再審査結果	1995年3月
効能追加	1999年9月

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

ノイトロピン®錠4単位

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤

貯法：室温保存（1～30℃）、アルミ袋開封後はしゃ光・防湿。
 注意：光により色素が退色することがあるので、アルミ袋開封後は注意すること。
 使用期限：4年。外箱・アルミ袋に表示。

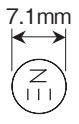

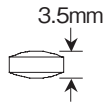
Neurotropin® tab. 4NU.

【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	ノイトロピン錠4単位
剤形	錠剤
成分・含量 1錠中	ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液 4.0ノイトロピン単位含有
添加物	黄色5号アルミニウムレーキ、その他8成分
色調・性状	うすいだいだい色のフィルムコーティング錠

外形	表	裏	側面
			
識別コード	Z111		

図は実物大 重量 156mg

【効能・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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

帯状疱疹後神経痛に対しては、4週間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。

【使用上の注意】

1. 副作用

承認時までの調査では、1,706例中89例（5.22％）に、市販後の副作用頻度調査（再審査終了時点）では、18,140例中98例（0.54％）に副作用が認められている。以下の副作用は、上記の調査及び自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 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。
- 本薬の注射剤において、ショック、アナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 (注1)	発疹	じんま疹、そう痒
消化器	胃部不快感、悪心・嘔気、食欲不振	下痢・軟便、胃痛、口渇、腹部膨満感、便秘、口内炎、胃重感、胃部膨満感、腹痛、放屁過多、消化不良、胸やけ、胃のもたれ感、胃腸障害、嘔吐
精神神経系	—	眠気、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感
その他	—	全身倦怠感、浮腫、熱感、動悸、皮膚感覚の異常

(注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（自律神経機能）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

5. 適用上の注意

(1)服用時

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

(2)薬剤交付時

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

【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）。（①）

【臨床成績】

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

(②③④⑤⑥⑦⑧)

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

参考 二重盲検比較試験（有用率） (②③⑤⑥⑦)

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

(注2) ノイロトピン群とプラセボ群の比較

(注3) イブプロフェンを基礎薬とした腰痛性疾患に対する本剤の臨床検討において、併用群はイブプロフェン単独群よりも有意に優れた効果が認められ、安全性には差が認められなかった。（⑤）

【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。

(⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯)

(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経口投与すると、用量依存的な鎮痛効果が認められ、その鎮痛効力 (ED₅₀値) は207NU/kg (NU:ノイロトロピン単位) で、正常動物の場合 (617NU/kg) より強かった。(17)

また、本剤の連日経口投与により、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76NU/kgとなり、本剤の反復投与により鎮痛効力が増大した。一方、SARTストレスマウスの痛覚過敏は、インドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤ではほとんど改善されなかった。(18)

(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。(12)

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。(13)

(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。(14)

2. 鎮痛作用機序

本剤の作用機序として、中枢性鎮痛機構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) (19)
- 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) (20)

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) (15)

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) (21)

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) (14)

(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。(16)

(3)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)

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2錠 (8NU) の経口投与により、患部皮膚温の低下を改善し (健側・患側の温度差縮小)、患部冷温域により強く作用する選択効果が示唆された。(22)

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

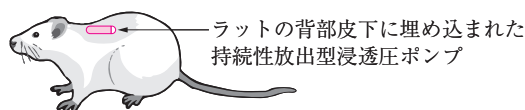
1) 脱髄の抑制作用 (マウス)

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 (慢性絞扼性神経損傷) 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ことで、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 β 、IL-6及びTNF- α) の発現増加及びCCI術後5日目の坐骨神経の脱髄の進行を抑制した。(23)

2) 脱髓の改善作用 (ラット)

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。ラット坐骨神経内にリゾホスファチジルコリン注射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日間全身持続投与することで、坐骨神経の脱髓を改善し、温熱性及び機械刺激性痛覚鈍麻を回復させた。

(24)



【包装】

PTP包装 (10錠) : 100錠 500錠 1,000錠

ウィークリー包装 (28錠) : 280錠

※※【主要文献】

- ①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
- ②山村秀夫ほか：ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果 プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. 医学のあゆみ, **147**: 651, 1988
- ③小野啓郎ほか：腰痛症に対するノイロトロピン錠 (NT) の臨床評価－二重盲検比較試験－. 薬理と治療, **9**: 2017, 1981
- ④中川正ほか：腰背痛症におけるノイロトロピン錠 (NT) の臨床効果－二重盲検法によるノイロトロピン注射剤との比較試験－. 薬理と治療, **9**: 2027, 1981
- ⑤小野啓郎ほか：腰痛性疾患に対するノイロトロピン錠 (NT) の臨床評価－イブプロフェン錠を基礎薬とするプラセボ錠との二重盲検比較試験－. 薬理と治療, **10**: 5813, 1982
- ⑥中川正ほか：頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠 (NT) の臨床効果－二重盲検比較試験－. 薬理と治療, **10**: 5833, 1982
- ⑦小野啓郎ほか：腰痛症および頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠の有用性－二重盲検法によるケトプロフェンおよびプラセボとの比較試験－. 基礎と臨床, **21**: 837, 1987
- ⑧三浦隆行ほか：変形性膝関節症、肩関節周囲炎に対するノイロトロピン錠 (NT) の臨床評価－インドメタシンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験－. 基礎と臨床, **20**: 9089, 1986
- ⑨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
- ⑩Hata, T. et al.: Experimental Studies on Optimal Conditions of Loading SART Stress (Repeated Cold Stress) upon Animals. Japan J. Psychosom. Med., **24**: 257, 1984

- ⑪Yoneda, R. et al.: SART Stress-Induced Pathophysiological Functions and Effects of Neurotrophin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York: P767, 1992
- ⑫Toda, K. et al.: Antinociceptive Effects of Neurotrophin in a Rat Model of Painful Peripheral Mononeuropathy. Life Sciences, **62**: 913, 1998
- ⑬Saleh, M. R. et al.: Effects of Neurotrophin on Hyperalgesia and Allodynia in Mononeuropathic Rats. Life Sciences, **63**: 1931, 1998
- ⑭Suzuki, T. et al.: The Antiallodynic and Antihyperalgesic Effects of Neurotrophin in Mice with Spinal Nerve Ligation. Anesthesia & Analgesia, **101**: 793, 2005
- ⑮Kawamura, M. et al.: Neurotrophin 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
- ⑯Ohara, H. et al.: Release of Inflammatory Mediators by Noxious Stimuli; Effect of Neurotrophin on the Release. Eur. J. Pharmacol., **157**: 93, 1988
- ⑰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
- ⑱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
- ⑲Hata, T. et al.: Mechanism of the Analgesic Effect of Neurotrophin. Japan. J. Pharmacol., **48**: 165, 1988
- ⑳Ohara, H. et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART-Stressed Animals: Effect of Neurotrophin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York: P791, 1992
- ㉑三浦智士ほか：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. 資料番号 NTN-S-01
- ㉒本村喜代二ほか：ノイロトロピン錠剤の薬理効果のサーモグラフィーによる評価. Biomedical Thermology, **8**: 188, 1988
- ㉓Nishimoto, S. et al.: Neurotrophin attenuates local inflammatory response and inhibits demyelination induced by chronic constriction injury of the mouse sciatic nerve. Biologicals, **44**: 206, 2016
- ㉔Matsuoka, H. et al.: Neurotrophin Accelerates the Differentiation of Schwann Cells and Remyelination in a Rat Lysophosphatidylcholine-Induced Demyelination Model. International Journal of Molecular Sciences, **19**: 516, 2018

※【文献請求先】

主要文献として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4丁目2番3号
フリーダイヤル 0120-630-093
電話 06-6233-6085 FAX 06-6233-6087
受付時間 9:00～17:00 土・日・祝日を除く
ホームページ <http://www.nippon-zoki.co.jp/>

※製造販売元

日本臓器製薬株式会社
大阪市中央区平野町4丁目2番3号