

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

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

ノイロトロピン[®] 錠4単位

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤

Neurotropin[®] tab. 4N.U.



| | |
|---------------------------------|---|
| 剤 形 | 錠剤 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 1錠中 | ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 4.0 ノイロトロピン単位含有 |
| 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 薬価基準収載年月日 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2008年3月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：1988年7月25日 |
| 開発・製造販売・輸入・ 発売・提携・販売会社名 | 製造販売元：日本臓器製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者 の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本臓器製薬 くすりの相談窓口 〒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 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 https://www.nippon-zoki.co.jp/ |

本インタビューフォームは 2021 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<https://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

画面ではカラーですが、白黒印刷されたときの視認性に配慮しています。

IF 利用の手引きの概要

日本病院薬剤師会

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、1998 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

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

つづき

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

2008 年 9 月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 概要に関する項目 | |
| 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. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 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 | |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 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 | |
| 1. 剤形 | 4 |
| 2. 製剤の組成 | 4 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 5 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 5 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 6 |
| 7. 溶出性 | 6 |
| 8. 生物学的試験法 | 6 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 6 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 6 |
| 11. 力価 | 6 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 6 |
| 14. その他 | 6 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 用法及び用量 | 7 |
| 3. 臨床成績 | 8 |
| 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 ... | 19 |
| 2. 薬理作用 | 19 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 30 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 30 |
| 3. 吸収 | 30 |
| 4. 分布 | 30 |
| 5. 代謝 | 30 |
| 6. 排泄 | 31 |
| 7. 透析等による除去率 | 31 |
| 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 | 32 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 32 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 32 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 32 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 32 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 32 |
| 7. 相互作用 | 32 |
| 8. 副作用 | 32 |
| 9. 高齢者への投与 | 36 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 36 |
| 11. 小児等への投与 | 36 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 36 |
| 13. 過量投与 | 36 |
| 14. 適用上の注意 | 36 |
| 15. その他の注意 | 37 |
| 16. その他 | 37 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 安全性薬理試験 | 38 |
| 2. 毒性試験 | 41 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 43 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 43 |
| 3. 貯法・保存条件 | 43 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 43 |
| 5. 承認条件等 | 43 |
| 6. 包装 | 43 |
| 7. 容器の材質 | 43 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 43 |
| 9. 国際誕生年月日 | 43 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 43 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 44 |
| 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 44 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 44 |
| 14. 再審査期間 | 44 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 44 |
| 16. 各種コード | 44 |
| 17. 保険給付上の注意 | 44 |
| XI. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 45 |
| XII. 参考資料 | |
| 1. 外国での発売状況・動向 | 47 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノイロトロピン[®]錠 4 単位

(2) 洋名

Neurotropin[®] tab. 4 N.U.

(3) 名称の由来

本剤は神経親和性 (neurotropic)を有することから命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液

(2) 洋名(命名法)

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

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

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

4. 分子式及び分子量

3.と同じ

5. 化学名(命名法)

3.と同じ

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：なし

記号番号：NT (治験番号)

7. CAS 登録番号

57657-35-9、150316-23-7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液で、わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに辛い。

pH : 7.0～8.0

動物組織からの抽出液であるため、以下の該当資料なし。

(2) 溶解性

(3) 吸湿性

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

3. 有効成分の確認試験法

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

4. 有効成分の定量法

マウスの飼育温度を昼間は 1 時間ごとに室温と低温に変化させ、夜間は低温で飼育する [SART ストレス(注)] と、4 日目以降から正常マウスに比較して安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛みに対する感受性が上昇する。この痛覚過敏動物である SART ストレス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 : 20 ページ「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照。

2IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：錠剤。フィルムコーティング錠

色調：うすいだいだい色

形状

| 販売名 | 製剤写真 | | | 外形 | | |
|--------------------|------|---|----|----|---|----|
| | 表 | 裏 | 側面 | 表 | 裏 | 側面 |
| ノイロトロピン® 錠 4 単位 | | | | | | |

重量 156mg

(2) 製剤の物性

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

崩壊試験実測値

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

(3) 識別コード

Z111

錠剤に刻印、PTP・個装箱に記載。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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

(2) 添加物

黄色5号アルミニウムレーキ、その他8成分。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本剤はフィルムコーティングを施しているので、粉碎混合は避けること。

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

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

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

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

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

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

8. 生物学的試験法

下記「IV-10 製剤中の有効成分の定量法」を参照。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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

10. 製剤中の有効成分の定量法

マウスの飼育温度を昼間は 1 時間ごとに室温と低温に変化させ、夜間は低温で飼育する [SART ストレス(注)] と、4 日目以降から正常マウスに比較して安定した痛覚閾値の低下が認められ、痛みに対する感受性が上昇する。この痛覚過敏動物である SART ストレス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 : 20 ページ「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績」を参照。

11. 力価

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

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

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

12. 混入する可能性のある夾雜物^{きょうざつ}

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

PTP : 塩化ビニル、アルミ箔

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

帯状疱疹後神経痛、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症

2. 用法及び用量

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

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

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

＜解説＞

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

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

◎: 評価対象。—: 評価対象外。

(2) 臨床効果

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

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

参考 二重盲検比較試験(有用率)

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

(注1)ノイロトロピン群とプラセボ群の比較

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

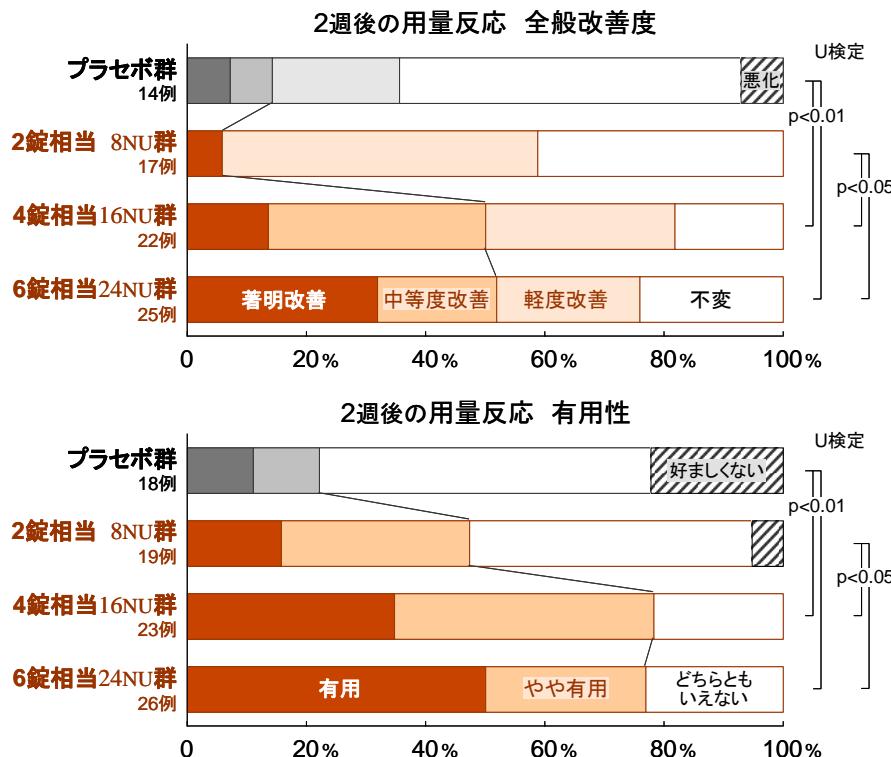
該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁷⁾

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

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

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



(5) 検証的試験

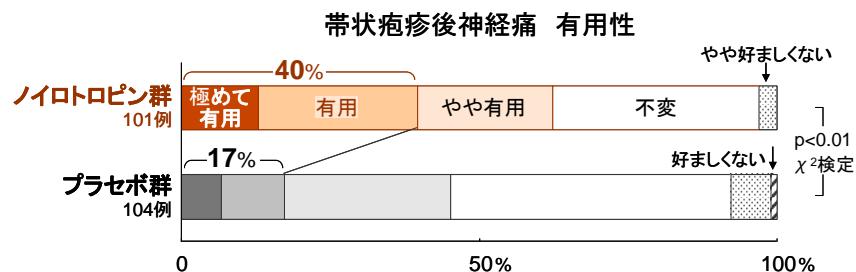
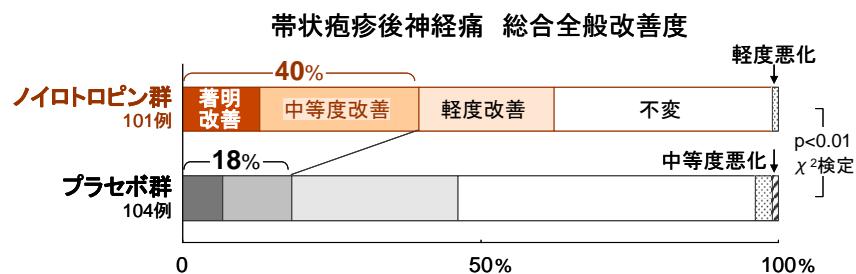
1) 無作為化並行用量反応試験：該当資料なし

2) 比較試験

① 帯状疱疹後神経痛：プラセボとの比較¹⁾

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

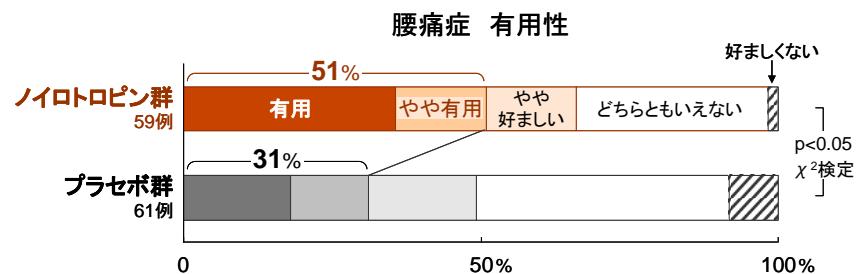
用法・用量は 1 日 4 錠 (分 2)で、4 週間投与した。総合全般改善度において、ノイロトロピン群では中等度改善以上が 40% であり、プラセボ群の 18% に比し有意な改善効果が認められた。副作用の発現例はノイロトロピン群 111 例中 9 例 (8%)、プラセボ群 117 例中 16 例 (14%) であり、安全性の評価では両群間に差がなかった。ノイロトロピン群では有用以上が 40% であり、プラセボ群の 17% に比し有意な有用性が認められた。



② 腰痛症：プラセボとの比較²⁾

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

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

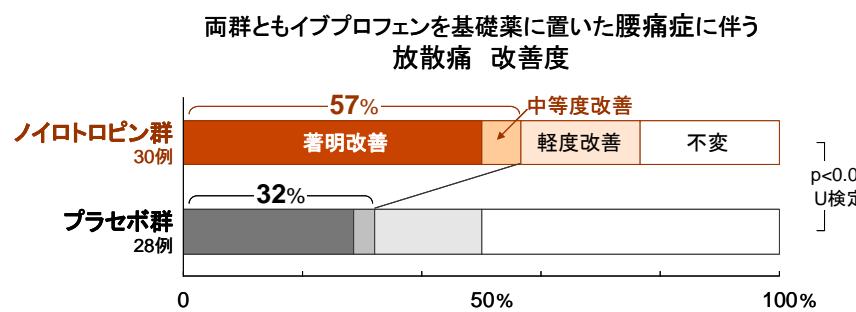
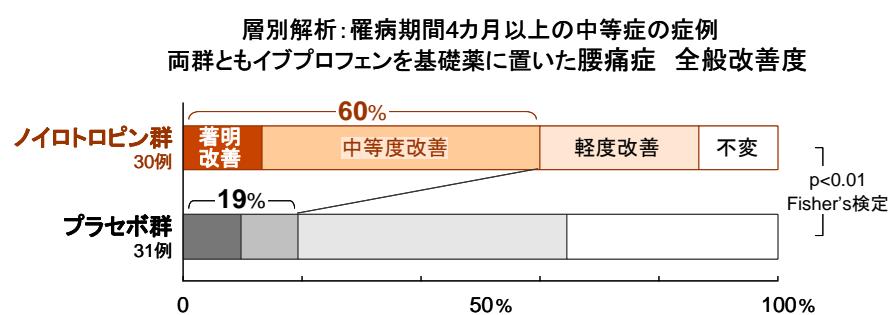
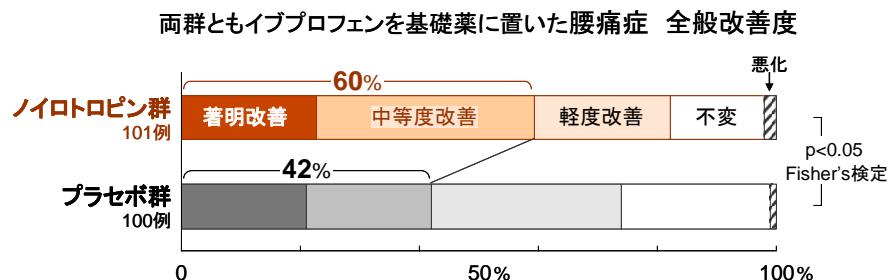


③腰痛症：基礎薬イブプロフェン³⁾

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

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

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

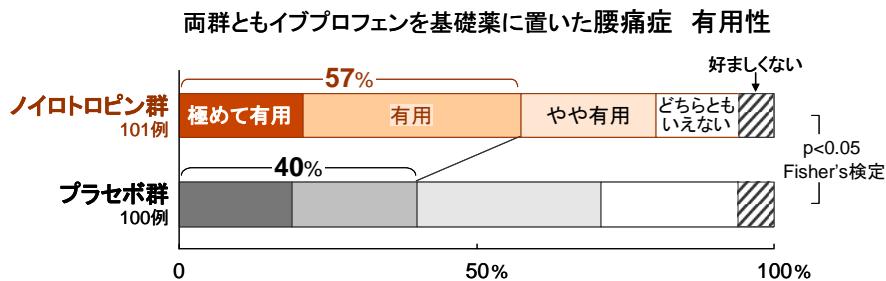


副作用の発現例はノイロトロピン群 101 例中 9 例 (9%)、プラセボ群 100 例中 13 例 (13%)であり、安全性の評価では両群間に差がなかった。

副作用の詳細

| 群 (例数) | ノイロトロピン群 101 例 ノイロトロピン + イブプロフェン | | | | プラセボ群 100 例 プラセボ + イブプロフェン | | | | |
|---------|-------------------------------------|------|-----|-----|-------------------------------|------|------|-----|-----|
| | 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。



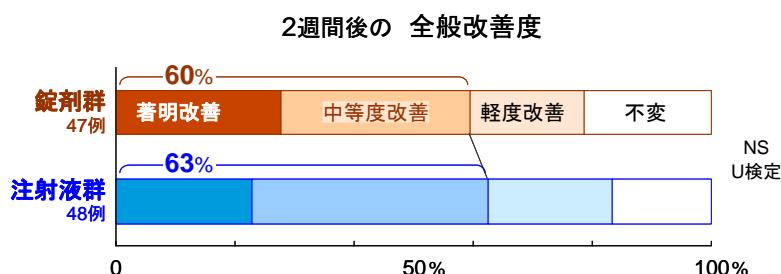
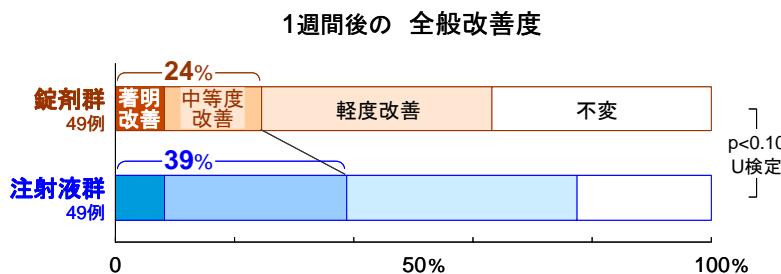
④腰痛症：ノイロトロピン注射液 3.6 単位との比較⁷⁾

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

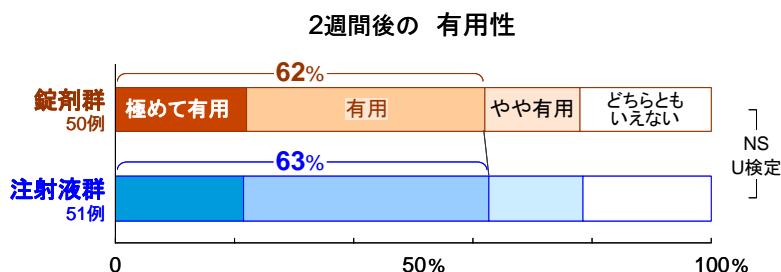
用法・用量は、本剤では 1 日 4 錠（分 2）を 2 週間経口投与、ノイロトロピン注射液 3.6 単位では 1 回 2 管（注）、週 3 回を 2 週間静脈内投与した。全般改善度において、錠剤群では中等度改善以上が 1 週間後で 24%、2 週間後で 60% であり、いずれも注射液群との間に差が認められなかった。両群における副作用は、錠剤の実薬群では副作用例がなく、注射液の実薬群で中等度の全身違和感が 1 例、錠剤のプラセボ及び注射剤のプラセボによるとされるものが各 2 例みられたが、安全性の評価では両群間に差がなかった（U 検定）。

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

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



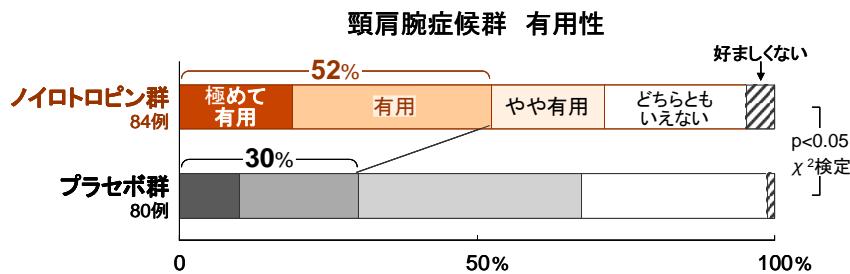
2週間後の有用性において、有用以上が錠剤群では62%、注射液群では63%であり、両群間に差が認められなかった。



⑤頸肩腕症候群：プラセボとの比較⁴⁾

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

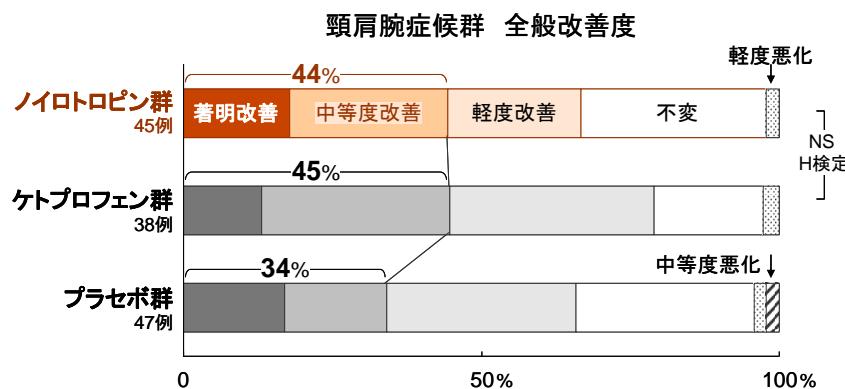
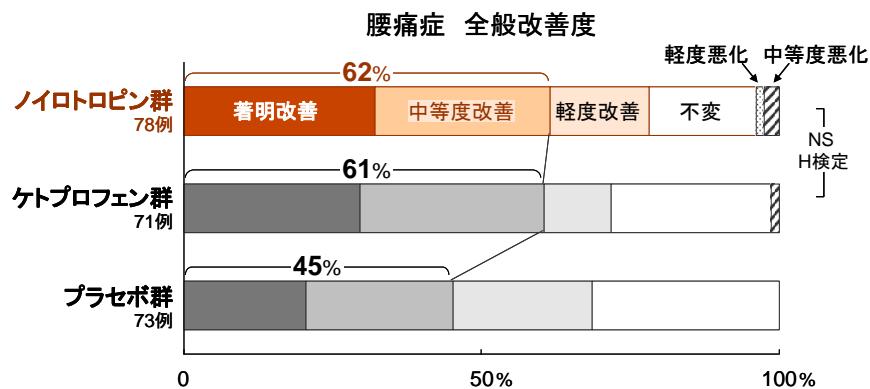
用法・用量はいずれも1日4錠(分2)で、3週間投与した。ノイロトロピン群では、有用以上が52%であり、プラセボ群の30%に比し有意な有用性が認められた。安全性の評価では、両群間に差がなかった。

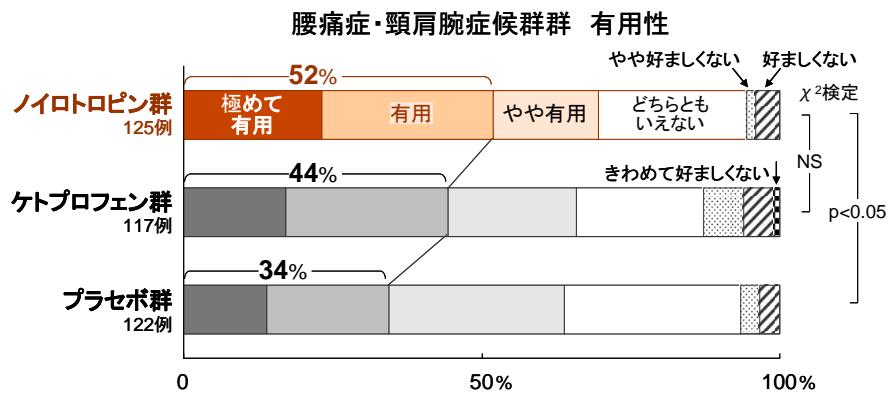


⑥腰痛症・頸肩腕症候群：ケトプロフェン及びプラセボとの3群比較⁵⁾

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

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

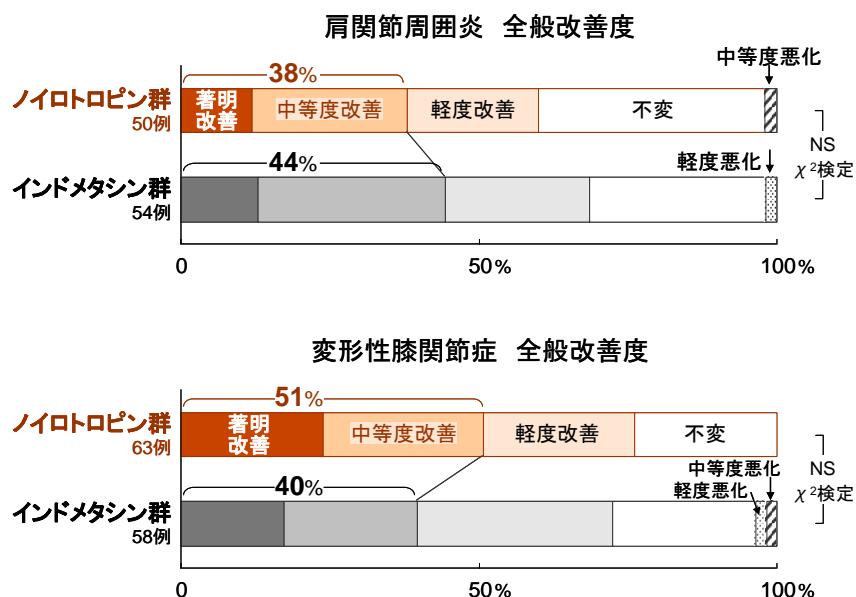




⑦肩関節周囲炎・変形性膝関節症：インドメタシンとの比較⁶⁾

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

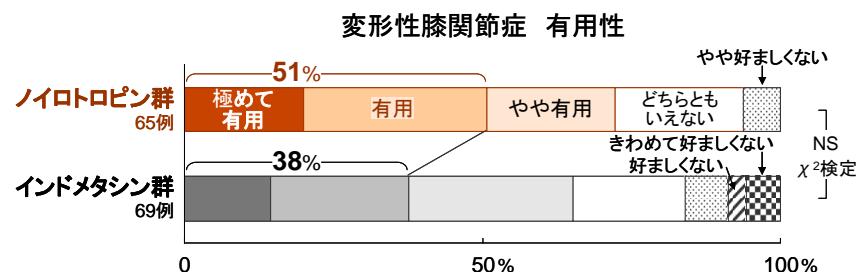
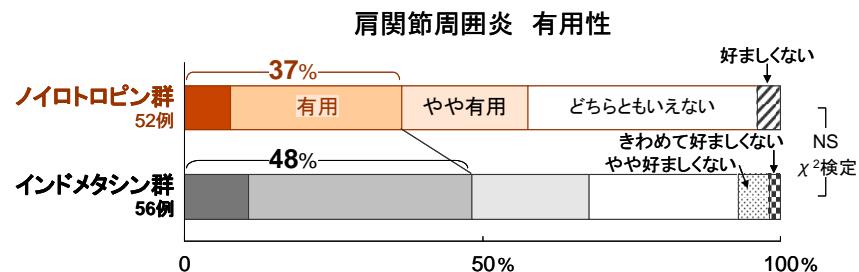
用法・用量は、本剤では1日4錠(分2)、インドメタシンでは1日25mgカプセルを3カプセル(分3)、4週間投与した。全般改善度において、ノイロトロピン群では中等度改善以上が肩関節周囲炎で38%、変形性膝関節症で51%であり、両疾患群ともインドメタシン群との間に差が認められなかった。両疾患群における副作用の発現例はノイロトロピン群125例中10例(8%)、インドメタシン群127例中21例(16.5%)であり、安全性の評価では両群間に差がなかった(χ^2 検定)。



副作用の詳細

| 群 | ノイロトロピン群 | | | | 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 |
| 恶心・嘔吐 | | 4 件 | 1 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 | | |
| 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 | | | | | | | | |
| 下肢しびれ感 | | 1 件 | | | | | | 1 件 |

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



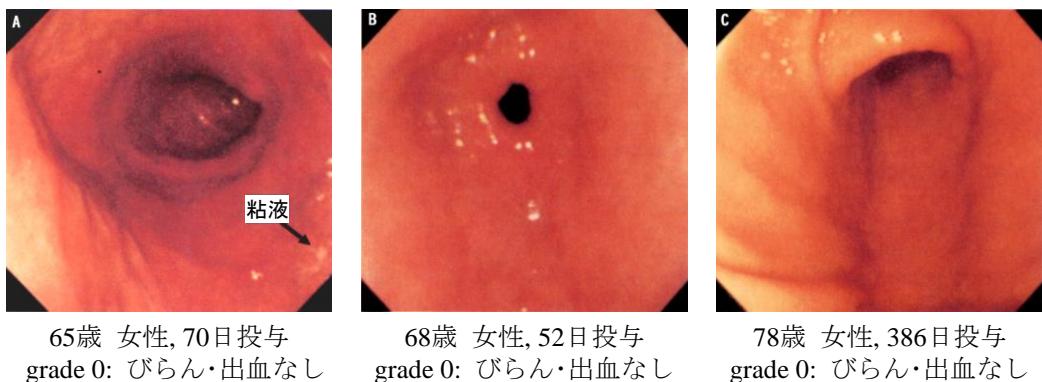
3) 安全性試験

長期投与試験⁹⁾

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

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

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



小林・水島の grading score

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

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

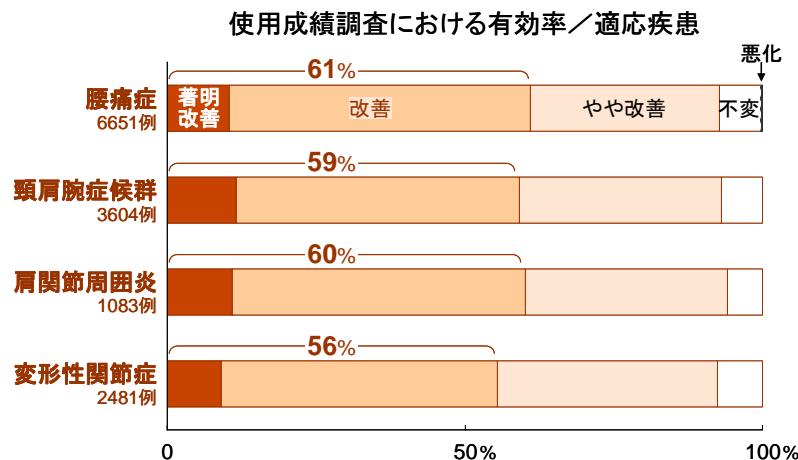
(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

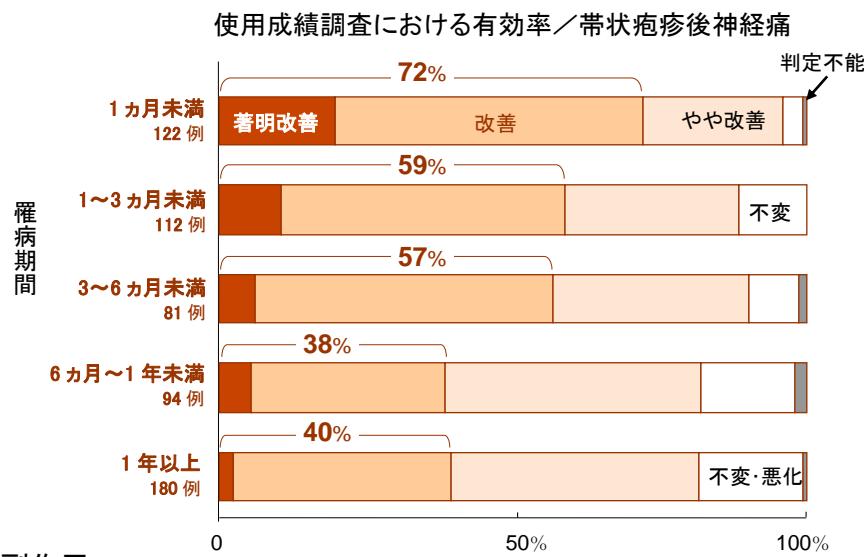
① 使用成績調査における適応疾患の有効性

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



② 使用成績調査における帯状疱疹後神経痛の有効性(注)

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



③ 副作用

重篤な副作用は認められなかった。副作用の詳細は34ページ「VIII-8 副作用」を参照。

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件なし

VII. 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

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

2. 薬理作用

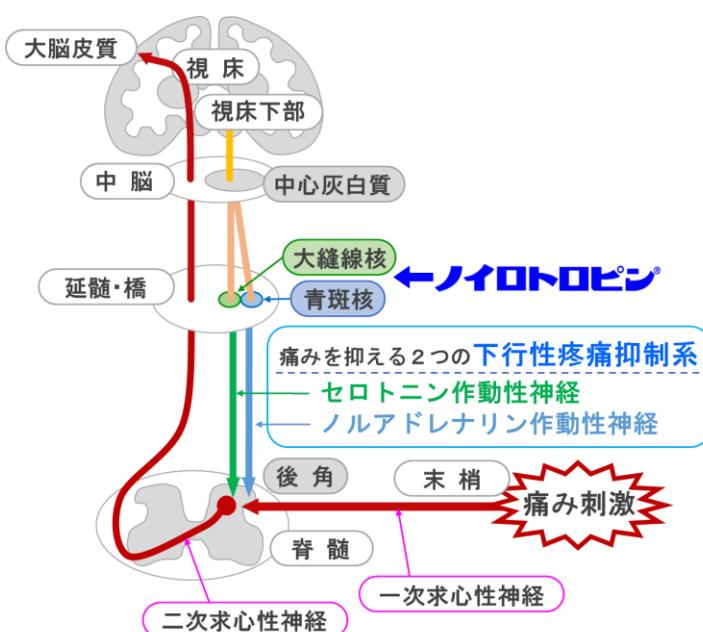
(1) 作用部位・作用機序

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

下行性疼痛抑制系神経の解説

末梢で**痛み刺激**を受けると、痛みを伝える**一次求心性神経**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。

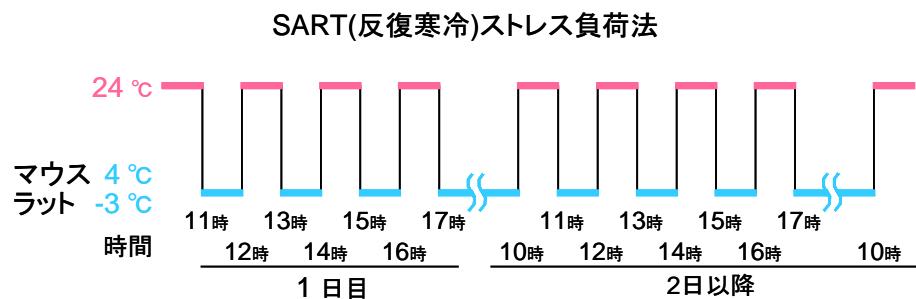


一つは**延髓**の**大縫線核**を起始核として**脊髄後角**に至る**セロトニン作動性神経**(図中↓)と、もう一つは**橋**の**青斑核**を起始核として**脊髄後角**に至る**ノルアドレナリン作動性神経**(図中↓)である。いずれの神経も**脊髄後角**で、**一次求心性神経**から**二次求心性神経**への痛みの伝達を抑制する。
ノイロトロピンは**大縫線核**、**青斑核**に作用して、痛みを抑える二つの**下行性疼痛抑制系神経**の低下した働きを活性化することによって、鎮痛作用を現すことが分かっている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

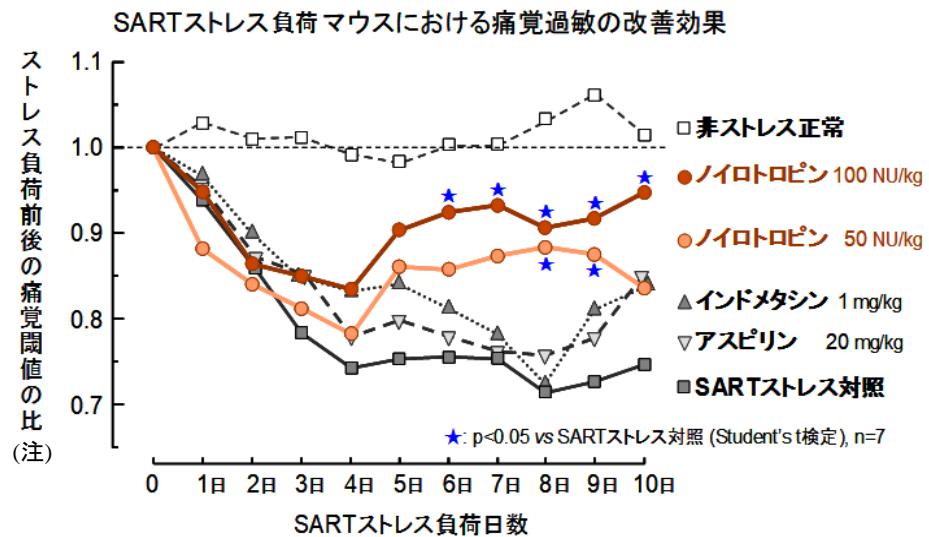
1) SART(反復寒冷)ストレス負荷動物における痛覚過敏改善効果(マウス、ラット)

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



このSARTストレス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_{50} 値)は207NU/kg(NU:ノイロトロピン単位)で、正常動物の場合(617NU/kg)より強かった¹⁰⁾。

本剤をSARTストレス負荷期間を通じて連日経口投与すると、SARTストレス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_{50} 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ではほとんど改善されなかつた¹¹⁾。



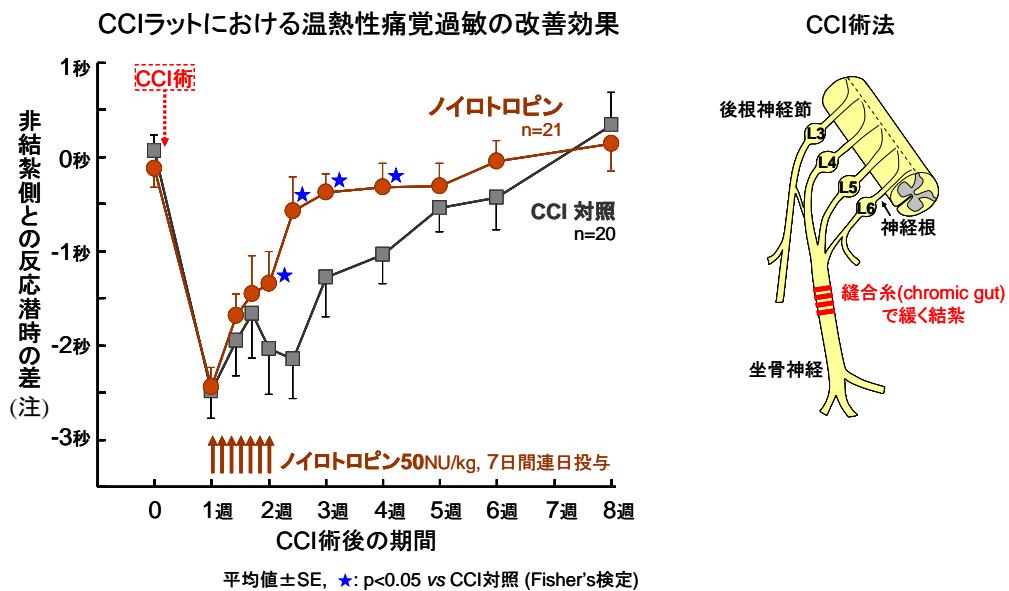
(注) SARTストレス負荷後の痛覚閾値(g)をSARTストレス負荷前の痛覚閾値(g)で除した値

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

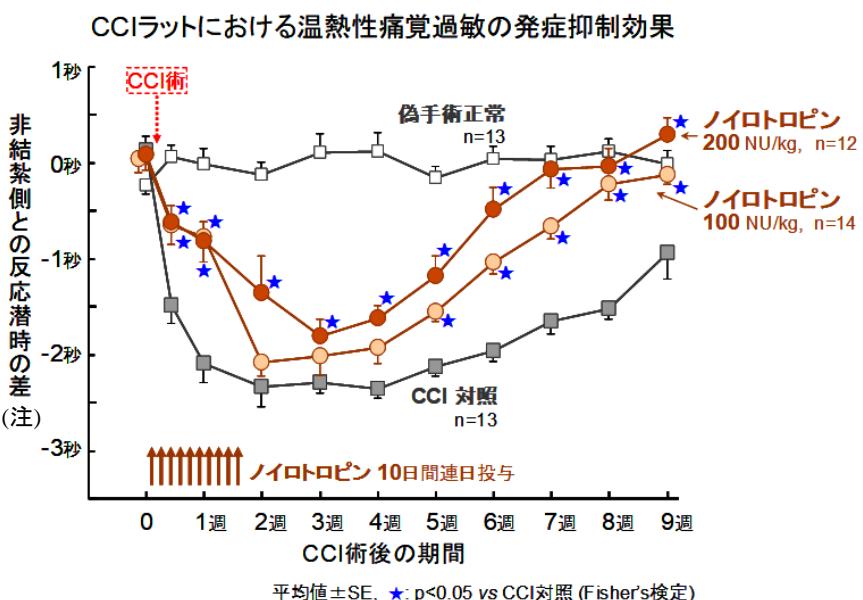
2) CCI(慢性絞扼性神経損傷)ラットにおける痛覚過敏の改善効果及び発症抑制効果

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

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



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

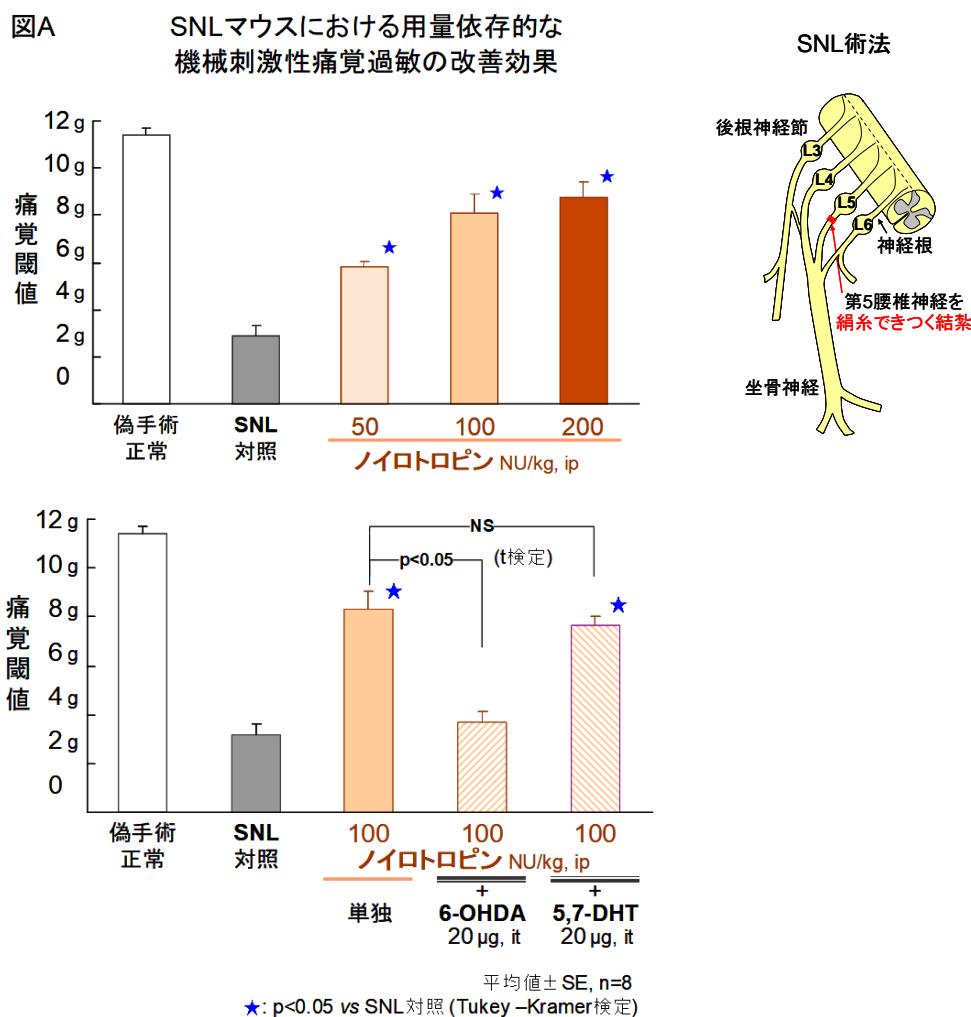


(注) CCI 術を施した坐骨神経結紮側足趾の反応潜時から非結紮側足趾の反応潜時を引いた値。

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

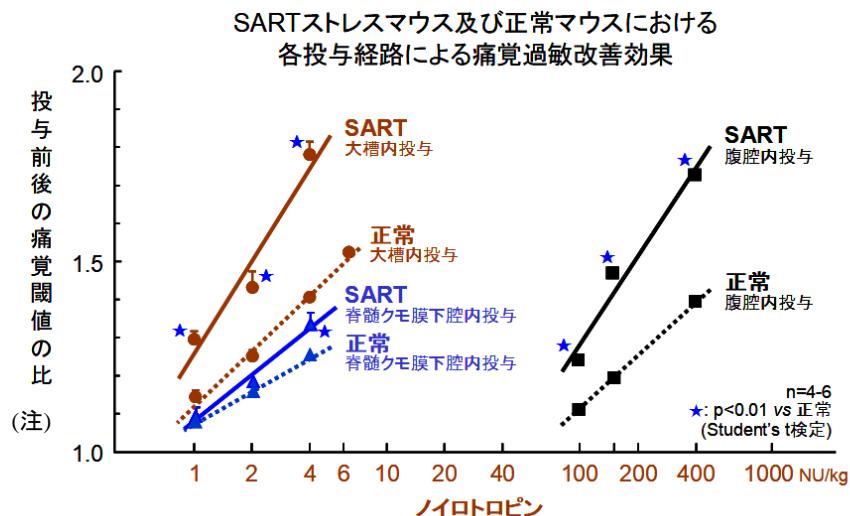
マウスの第5腰椎神経を絹糸できつく結紮すると、数日後から結紮側足趾に痛覚過敏と機械刺激性アロディニアが惹起される。このSNL術後7日目のマウスに、本剤50~200NU/kgを単回腹腔内投与(ip)すると、SNL術により惹起された温熱性及び機械刺激性痛覚過敏(図A)、及びアロディニアが用量依存的に改善された。

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



(3) マウス・ラットにおける下行性疼痛抑制系神経の活性化作用

1) 本剤の SART (反復寒冷)ストレス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ケモ膜下腔内投与に比べて脳内の大槽内投与で強く認められたことから、中枢を介して作用していることが示唆された¹⁵⁾。

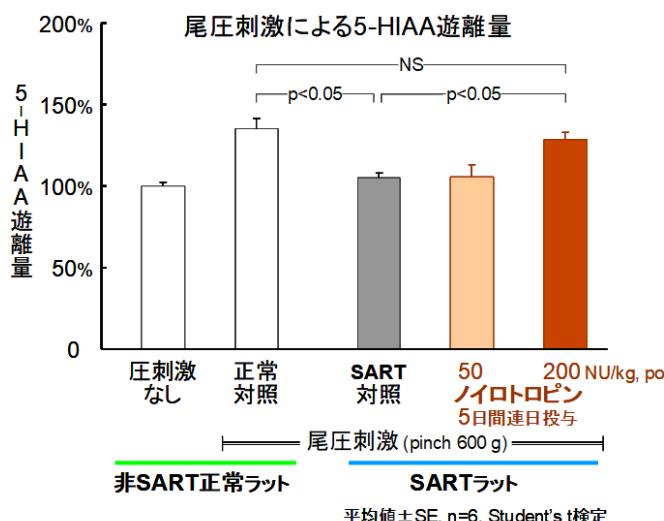


(注) 投与後の痛覚閾値(g)を投与前の痛覚閾値(g)で除した値

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

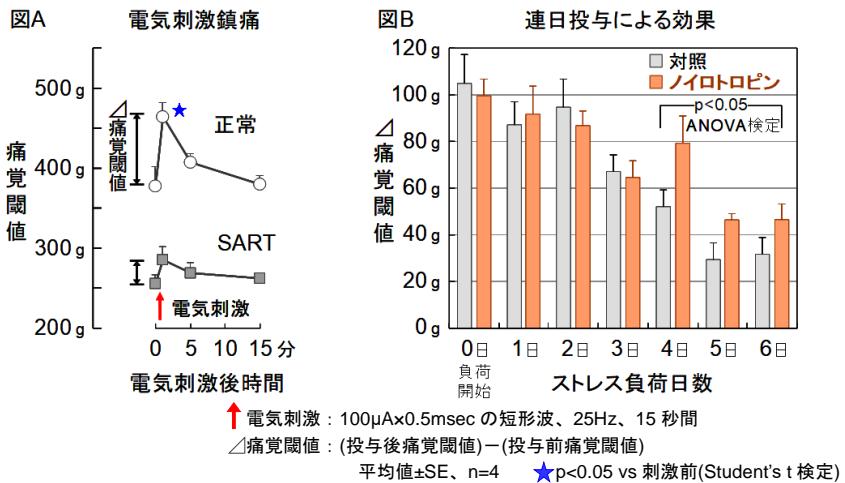
① SART (反復寒冷)ストレス負荷ラットでは、痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の中継核でありセロトニン作動性神経の起始部である延髄大縫線核において、尾圧刺激によるセロトニン代謝物である 5-HIAA 遊離量が低下している。

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¹⁶⁾。



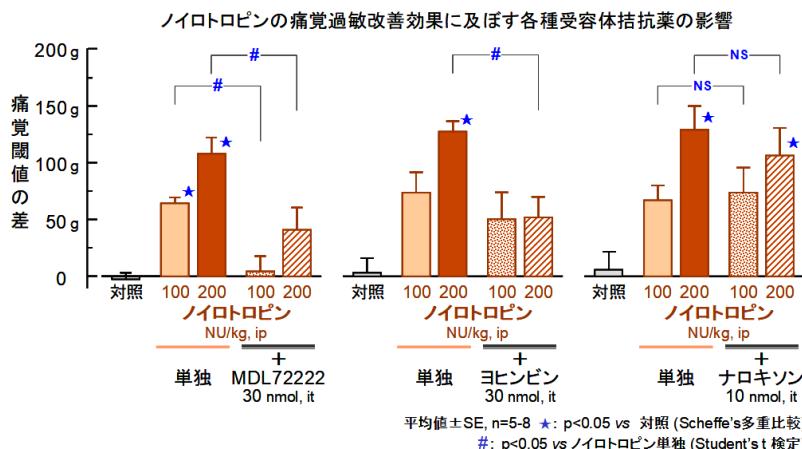
②正常ラットでは、下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の起始部の延髓大縫線核を電気刺激すると、有意な鎮痛作用がみられる。一方、SART(反復寒冷)ストレス負荷ラットでは電気刺激による鎮痛作用が減弱している(図A)。

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髓大縫線核への電気刺激による鎮痛作用の減弱が改善された(図B)。このことから、本剤は痛みを抑える下行性疼痛抑制系神経の1つであるセロトニン作動性神経の機能を改善していることが示唆された¹⁷⁾。



③SART(反復寒冷)ストレス負荷ラットにおいて、本剤の腹腔内投与(ip)による痛覚過敏改善作用は、下行性疼痛抑制系神経が投射(注)する脊髄に、セロトニン作動性の5-HT₃受容体拮抗薬MDL72222 30nmol又はノルアドレナリン作動性のα₂受容体拮抗薬ヨヒンビン 30nmolを脊髄クモ膜下腔内投与(it)すると抑制された。一方、本剤の作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン 10nmolの脊髄クモ膜下腔内投与では拮抗されなかった。

このことから、本剤の鎮痛作用機序は、セロトニン作動性の5-HT₃受容体及びノルアドレナリン作動性のα₂受容体を介した下行性疼痛抑制系神経の活性化作用によるものであり、オピオイド系を介さないことが示唆された¹⁸⁾。

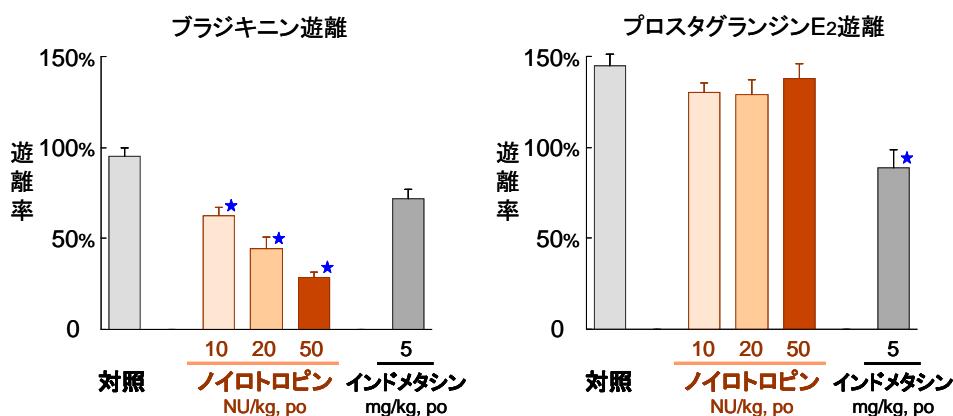


(注)投射: 神経が別の神経に到達して、神経伝達がおこなわれるシナプスを形成する。

(4) ブラジキニン遊離抑制作用(ラット、*ex vivo*)¹⁹⁾

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

のことから、本剤の鎮痛作用機序は非ステロイド性消炎鎮痛剤と異なることが示唆された。

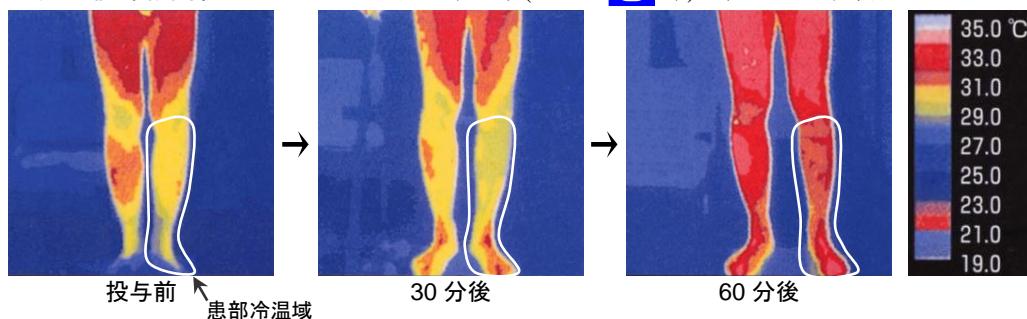


遊離率：投与前遊離量に対する%。平均値±SE, n=6-10. *: p<0.01 vs 対照 (Student's t検定)
圧刺激前後のラット足趾灌流液中濃度を標識化合物の³H-BK及び³H-PGE₂を用いて測定

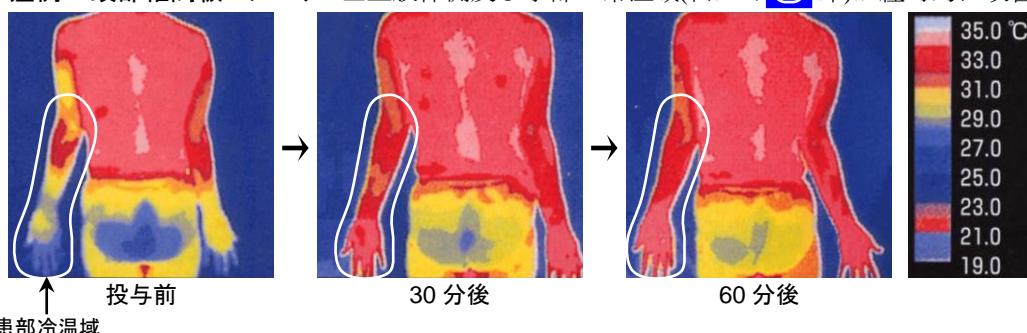
(5) 末梢循環改善作用に基づく患部冷温域の皮膚温上昇作用(臨床)²⁰⁾

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

症例1 腰部椎間板ヘルニア：左下腿の冷温域(白ヌキ印)が経時的に改善



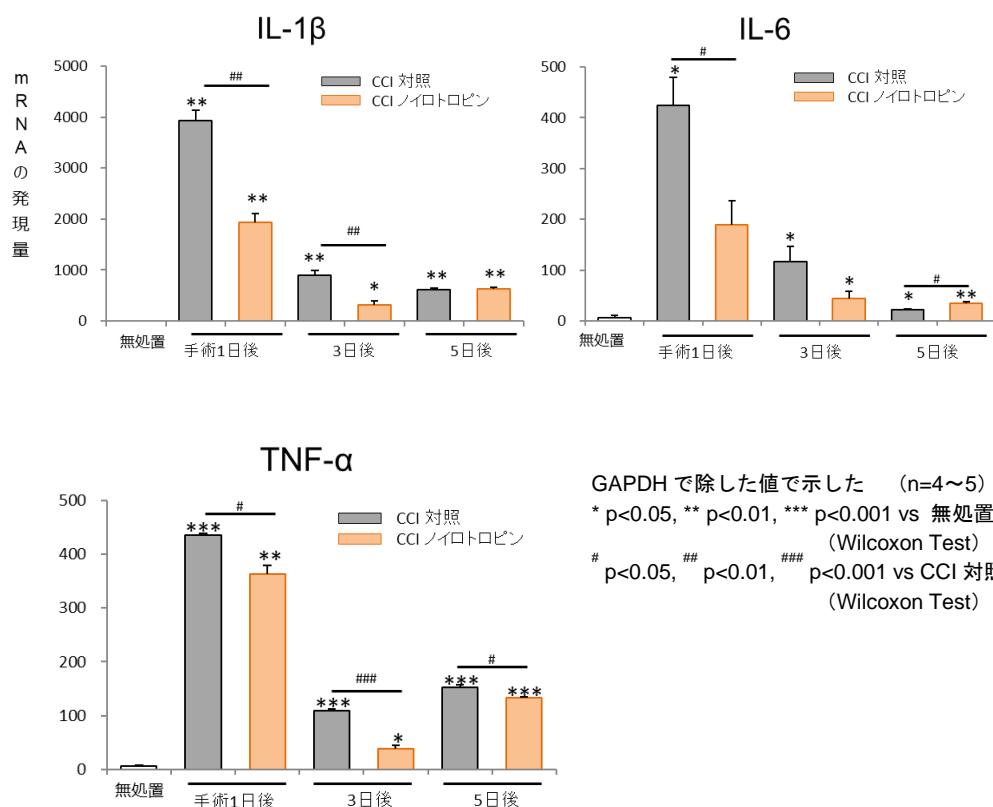
症例2 頸部椎間板ヘルニア：左上肢伸側及び手部の冷温域(白ヌキ印)が経時的に改善



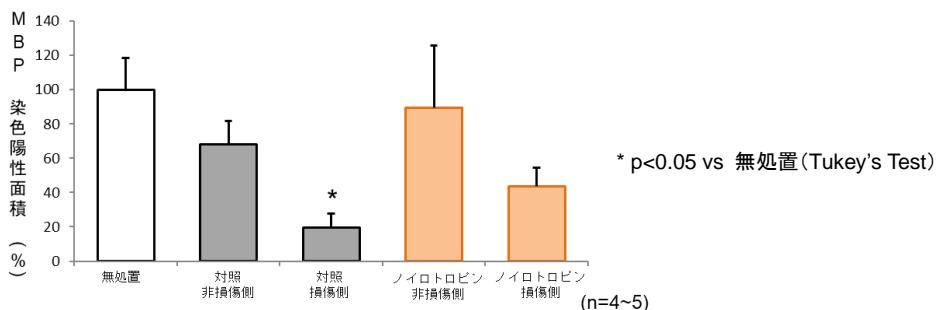
(6) 末梢神経損傷部位における脱髓(末梢神経の軸索を囲む髓鞘が障害され、軸索がむき出しになること)に対する作用(マウス、ラット)

1) 脱髓の抑制作用(マウス)²¹⁾

マウスの坐骨神経を縫合糸(chromic gut)で緩く結禁すると、損傷した坐骨神経の周囲で炎症と脱髓が引き起こされる。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 β 、IL-6及びTNF- α)の発現増加が抑制された。

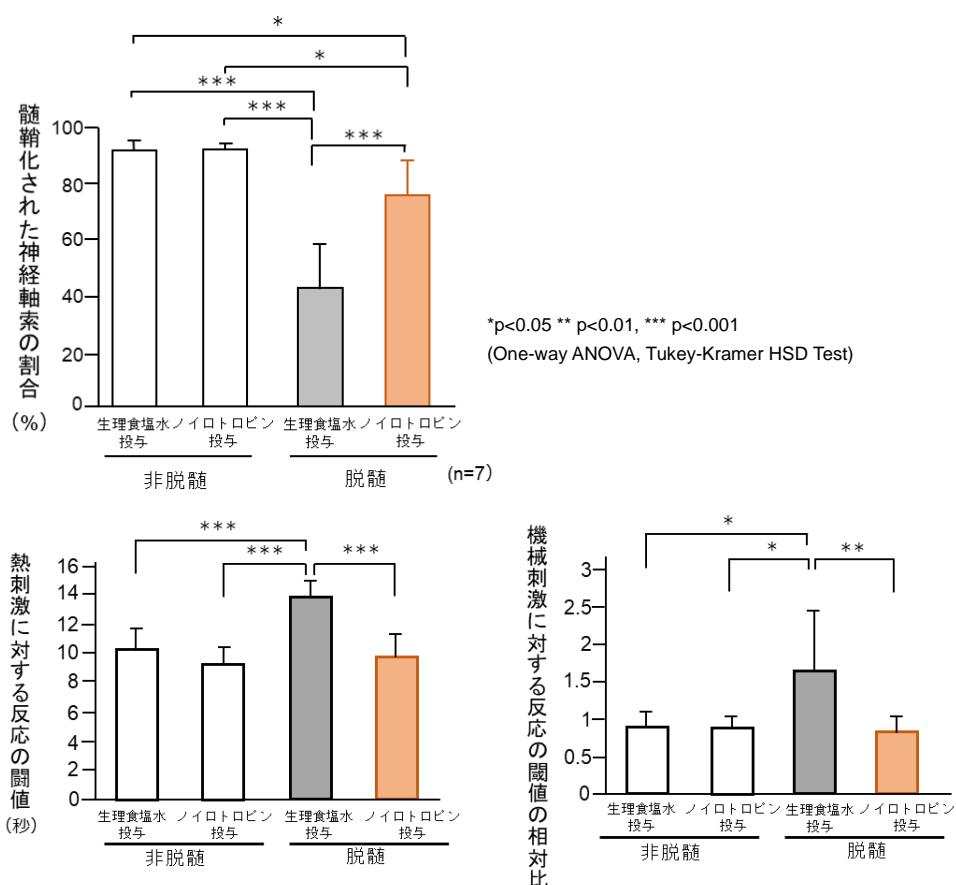


また、CCI術後5日目の坐骨神経の脱髓の進行に対する効果を、髓鞘を形成するタンパクであるミエリン塩基性タンパク質(MBP)を免疫染色し、陽性を示す面積の割合で本剤の効果を評価した。その結果、本剤は坐骨神経の脱髓の進行を抑制した。



2) 脱髓の改善作用 (ラット)²²⁾

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、坐骨神経の髓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。

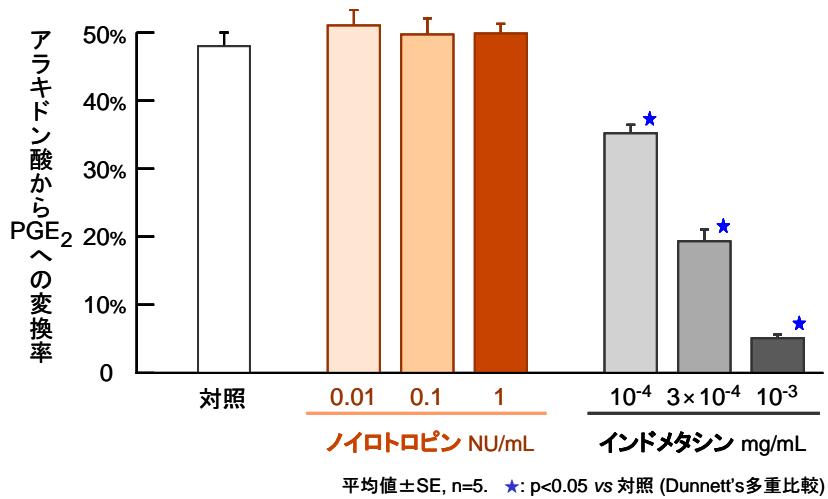


(7) その他の鎮痛関連作用

1) プロスタグランジン産生に及ぼす影響 (*in vitro*)²³⁾

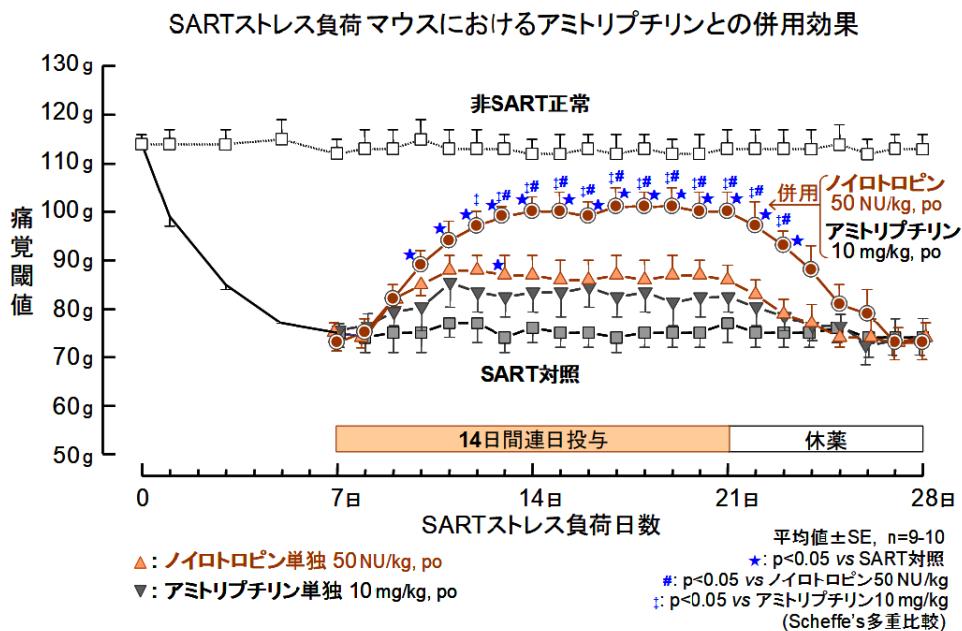
ヒツジ精囊腺ミクロゾーム(主に COX-1)を用いた *in vitro* プロスタグランジン E₂ (PGE₂)産生系において、本剤は PGE₂ 産生に影響を及ぼさなかった。一方、インドメタシンは PGE₂ 産生を濃度依存的に抑制した。

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)²⁴⁾

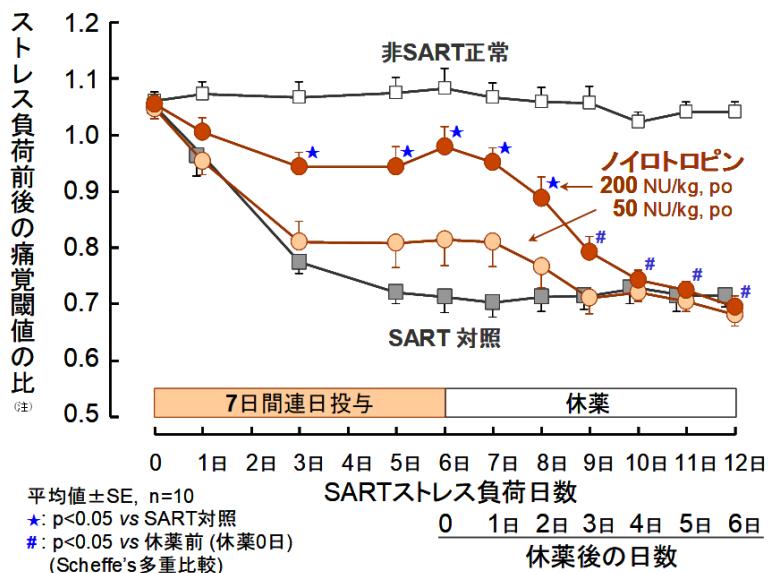
SARTストレスを7日間負荷して痛覚閾値が低下したマウスにおいて、痛覚閾値低下に対する改善効果がみられる低用量の本剤 50NU/kg とアミトリプチリン塩酸塩 10mg/kg との併用経口投与により、相加ないし相乗的な鎮痛協力作用がみられ、休薬後2日間持続したのちに消失した。このことから、本剤の作用機序はアミトリプチリンの作用機序と異なること、及び本剤の効果は可逆的であることが示唆された。



(8) 作用発現時間・持続時間(マウス)²⁴⁾

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。

SARTストレス負荷マウスにおける鎮痛作用の発現・持続時間



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

VII. 薬物動態に関する項目

以下、該当資料なし。

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

3. 吸収

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
- (2) 血液-胎盤関門通過性
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

参考：添付文書の【薬物動態】の解説

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

本剤は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP4A11に影響を及ぼさないことが示唆された。CYP2E1及びCYP3A4に対して、最大推定血漿中濃度(0.004NU/mL)付近でCYP活性をほとんど阻害しないこと、及びKi値^(注)が高いことから、これらCYPで代謝される併用薬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、Ki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*)²⁵⁾。

(注) Ki値：阻害定数。酵素活性を50%以下に抑えるのに必要な薬物濃度。

以下、該当資料なし。

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

7. 透析等による除去率

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当項目なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

7ページ「V-2 用法及び用量」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

該当項目なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当項目なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

(2) 併用注意とその理由

該当項目なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

(2) 重大な副作用と初期症状

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

(3) その他の副作用

上記(1)項の調査及び自発報告等で認められたものである。

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

(注): 過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

次ページにつづく

つづき

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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

32ページ VIII-2【禁忌】の項に「本剤に対し過敏症の既往歴のある患者」の注意がある。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

該当項目なし

14. 適用上の注意

(1) 服用時

- 1) 本剤はかままずに服用すること。
- 2) 本剤はフィルムコーティング(注1)を施しているので、粉碎混合は避けること(注2)。

(2) 薬剤交付時

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

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

(注 2) 5 ページ「IV-4 製剤の各種条件下における安定性」を参照。

15. その他の注意

該当項目なし

16. その他

該当項目なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 安全性薬理試験^{23, 26-31)}

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

| 試験項目 | 動物 | 投与経路 | 用量 NU/kg | 方法 | 結果 | 文献 |
|---------------------------------------|-----|------|---------------------|--|---------------------------------|-----|
| 自発運動量 | マウス | 経口 | 250 500 1,000 | Animex法。投与1時間後から1時間測定。 | 各群、運動量の低下傾向。 | 26) |
| 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 | |
| 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 | |
| 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 | |
| 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 | |
| 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。 | |
| 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。 | |
| ストリキニーネけいれん | マウス | 経口 | 250 500 1,000 | 強直性伸展けいれん、死を指標。 | 無影響 | 26) |
| | | 静脈内 | 50 | | | |
| | | 腹腔内 | 50 100 250 | | | |
| ベンチレンテトラゾールけいれん | | 経口 | 250 500 1,000 | | | |
| | | 腹腔内 | 100 250 | | | |
| 長期隔離飼育による攻撃行動 | マウス | 経口 | 250 500 1,000 | 隔離飼育30日目に、他の隔離飼育マウスと同居させ、攻撃行動の有無を観察。 | 500 及び 1,000 NU/kg で軽度な馴化作用(注)。 | 26) |
| きゅうきゅう 嗅球摘除による情動過多ラットの情動行動・マウス攻撃行動 | ラット | 経口 | 1,000 | 両側嗅球を摘除後、隔離飼育7日目より情動過多となつたラットの情動行動を観察。 | 無影響 | 26) |
| | | 静脈内 | 20 50 | | | |
| | | 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。 | |

(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

| | 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 | 26) |
| | フィゾステイグミン致死 | マウス | 経口 | 500 1,000 | 投与1時間後にフィゾステイグミンを静脈内投与。 | 無影響 | 26) |
| | 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 | 26) |
| | | | 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 | モルモット | in vitro | 10 ⁻¹ NU/mL | 摘出回腸をTyrode液を満たしたマグヌス管内に懸垂。 | 無影響 | 26) |
| | 電気刺激収縮 | | | | | | |
| 呼吸・循環器・血液凝固系 | 摘出子宮 (発情期・発情間期・妊娠10~12日) 自動運動 | ラット | 10 ⁻⁵ ~ 10 ⁻¹ NU/mL | 5 | 摘出子宮をTyrode液を満たしたマグヌス管内に懸垂。 | 無影響 | 26) |
| | 生体位回腸運動in situ | ウサギ | 静脈内 | | | | |
| | 生体位子宮運動in situ | モルモット ウサギ | 麻醉下 | 25 | 投与前後の回腸・子宮の自動運動を観察。 | 無影響 | 26) |
| | 呼吸 血圧 心電図 | ウサギ | 静脈内 麻醉下 | 25 | ウレタン麻酔下で測定。 | 無影響 | 26) |
| 消化器系 | 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 | 27) |
| | Ca ²⁺ 再加凝固時間ex vivo | | | | | | |
| | 溶血性 | ウサギ | in vitro | 10 ⁻² ~2 NU/mL | クエン酸Na添加血液を用いて観察。 | 溶血性なし。 | 27) |
| 肝系 | ピロカルピン誘発唾液分泌 | ウサギ | 静脈内 麻醉下 | 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 | 26) |
| | 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 | 26) |
| | | | | | | | |
| | 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 | 23) |
| | 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。 | 28) |
| | 薬物性胃粘膜血流量の低下 | ラット | 静脈内 麻醉下 | 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。 | 28) |
| | 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 ₂ ・PGE ₂ 量を測定。 | 無影響 | 28) |
| | 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 | 26) |
| | プロムサルファレイン(BSP)排泄 | ラット | 経口 7日間 | 500 1,000 250 500 | 投与1時間後に、BSP 75 mg/kgを静脈内投与し、その30及び60分後の血中BSP濃度を測定。 | 無影響 | 27) |

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 | 27) |
| | フェノールスルフォンフタレイン(PSP)排泄 | ウサギ | 経口 7日間 | 250 500 | 最終投与1時間後に、PSP 75 mg/kgを静脈内投与し、その0.5~3時間後の血中PSP濃度を測定。 | 無影響 | 27) |
| | 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。 | 29) |
| | 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 | 29) |
| 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。 | 26) |
| | 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 | 26) |
| | 肉芽増殖(綿球埋め込み法) | ラット | 経口 7日間 | 100 200 500 | 背部皮下に綿球を埋め込み、7日間投与し、8日目に綿球重量を測定。 | 200及び500NU/kgで軽度の抑制作用。 | 26) |
| 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 | 30) |
| | 変形性関節炎モデル(パパイン誘発) | 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。 | 31) |

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

写真：胃粘膜障害性²³⁾

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。



2. 毒性試験

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

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

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

LD₅₀ 値 : 50% 致死量

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラットに 50、150、500NU/kg を 1 日 1 回、30 日間連続経口投与³³⁾、また雄ラットに 50、150、500NU/kg を 1 日 1 回、6 カ月間連続経口投与³²⁾し、一般症状、体重、臓器重量、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査並びに病理組織学的検査を行った。いずれも本剤に起因する異常は認められず無影響であった。

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

5、50、500NU/kg をマウス妊娠前及び妊娠初期³⁵⁾、器官形成期³⁶⁾、周産期及び授乳期³⁷⁾並びにウサギ器官形成期³⁸⁾に1日1回経口投与したが、催奇形性は認められず、生殖能にも影響を及ぼさなかった。

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

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

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性³⁹⁾

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

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

2) 遺伝毒性⁴⁰⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年。安定性試験結果に基づく。

3. 貯法・保存条件

室温保存(1~30°C)、アルミ袋開封後はしゃ光・防湿

光により色素が退色があるので、アルミ袋開封後は注意すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

5ページ「IV-4 製剤の各種条件下における安定性」及び36ページ「VIII-14 適用上の注意」を参照。

5. 承認条件等

なし

6. 包装

PTP包装(10錠):100錠 500錠 1,000錠

ウェークリー包装(28錠): 280錠

7. 容器の材質

PTP: 塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

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

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

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

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

11. 薬価基準収載年月日

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

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

1999 年 9 月 17 日に帯状疱疹後神経痛の効能・効果が追加された。

2013 年 7 月に当該効能・効果に関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、帯状疱疹後神経痛発症後 6 カ月以上経過した患者を対象とすること。(帯状疱疹後神経痛発症後 6 カ月未満の患者に対する効果は検証されていない。)」が全面削除となった。

用法・用量に関する使用上の注意は以下のとおりである。

| 効能・効果の追加：帯状疱疹後神経痛 |
|--|
| <用法用量に関する使用上の注意> 帯状疱疹後神経痛に対しては、4週間で効果の認められない場合は漫然と投薬を継続しないよう注意すること。 |

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：1995 年 3 月 9 日

14. 再審査期間

1987 年 10 月 2 日～1993 年 10 月 1 日

再審査期間の年数：6 年間

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

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

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 山村秀夫ほか：ノイロトロピン錠の帶状疱疹後神経痛に対する効果 プラセボ錠を対照薬とした多施設二重盲検試験. 医学のあゆみ, **147**: 651, 1988
- 2) 小野啓郎ほか：腰痛症に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 一二重盲検比較試験一. 薬理と治療, **9**: 2017, 1981
- 3) 小野啓郎ほか：腰痛性疾患に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 一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一. 薬理と治療, **10**: 5813, 1982
- 4) 中川正ほか：頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床効果 一二重盲検比較試験一. 薬理と治療, **10**: 5833, 1982
- 5) 小野啓郎ほか：腰痛症および頸肩腕症候群に対するノイロトロピン錠の有用性 一二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一. 基礎と臨床, **21**: 837, 1987
- 6) 三浦隆行ほか：変形性膝関節症、肩関節周囲炎に対するノイロトロピン錠(NT)の臨床評価 一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一. 基礎と臨床, **20**: 9089, 1986
- 7) 富重守ほか：腰痛症に対するノイロトロピン錠(NT)の効果の検討—臨床用量に対する検索一. 基礎と臨床, **15**: 2767, 1981
- 8) 中川正ほか：腰背痛症におけるノイロトロピン錠(NT)の臨床効果 一二重盲検法によるノイロトロピン注射液との比較試験一. 薬理と治療, **9**: 2027, 1981
- 9) 光延文裕ほか：ノイロトロピン錠の胃十二指腸粘膜に対する内視鏡的検討 一非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)との比較検討一. 新薬と臨牀, **48**: 61, 1999
- 10) 吳晃一郎ほか：ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の鎮痛作用. 基礎と臨床, **15**: 2459, 1981
- 11) 浪松昭夫ほか：SART stress 動物の生理機能異常に対する vaccinia virus 接種家兎炎症皮膚抽出液の経口投与による防御効果. 応用薬理, **32**: 599, 1986
- 12) Toda, K. et al.: Antinociceptive Effects of Neurotropin in a Rat Model of Painful Peripheral Mononeuropathy. Life Sciences, **62**: 913, 1998
- 13) Saleh, M. R. et al.: Effects of Neurotropin on Hyperalgesia and Allodynia in Mononeuropathic Rats. Life Sciences, **63**: 1931, 1998
- 14) Suzuki, T. et al.: The Antiallodynic and Antihyperalgesic Effects of Neurotropin in Mice with Spinal Nerve Ligation. Anesthesia & Analgesia, **101**: 793, 2005
- 15) Hata, T. et al.: Mechanism of the Analgesic Effect of Neurotropin. Japan. J. Pharmacol., **48**: 165, 1988
- 16) Ohara, H. et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART-Stressed Animals: Effect of Neurotropin. "Stress", Eds. Kvetnansky, R. et al., Gordon and Breach Science, New York, P791, 1992
- 17) Ohara, H., et al.: Mechanism of Hyperalgesia in SART Stressed Rats; Effect of Neurotropin, in "Processing and Inhibition of Nociceptive Information", Eds. :Inoki, R., et al., Elsevier Science Publishers, Amsterdam, P239, 1992
- 18) Kawamura, M. et al.: Neurotropin Induces Antinociceptive Effect by Enhancing Descending Pain Inhibitory Systems Involving 5-HT₃ and Noradrenergic α₂ Receptors in Spinal Dorsal Horn. Life Sciences, **62**: 2181, 1998
- 19) Ohara, H. et al.: Release of Inflammatory Mediators by Noxious Stimuli; Effect of Neurotropin on the Release. Eur. J. Pharmacol., **157**: 93, 1988
- 20) 本村喜代二ほか：ノイロトロピン錠剤の薬理効果のサーモグラフィーによる評価. Biomedical Thermology, **8**: 188, 1988
- 21) Nishimoto, S. et al.: Neurotropin attenuates local inflammatory response and inhibits demyelination induced by chronic constriction injury of the mouse sciatic nerve. Biologicals, **44**: 206, 2016

- 22) Matsuoka, H. et al.: Neurotropin® Accelerates the Differentiation of Schwann Cells and Remyelination in a Rat Lysophosphatidylcholine-Induced Demyelination Model. *Int J Mol Sci.*, **19**: 516, 2018
- 23) 岡崎良平ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン)および非ステロイド性抗炎症薬のラット胃粘膜ならびに *in vitro* におけるプロスタグランジン産生に及ぼす影響. *新薬と臨牀*, **48**: 616, 1999
- 24) 河村稔ほか:SART ストレスマウスにおけるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン)の鎮痛効果の持続性およびアミトリプチリンとの併用による鎮痛効果. *診療と新薬*, **34**: 1125, 1997
- 25) 細江大上ほか:臨床におけるノイロトロピンと併用薬物との相互作用を予測するための放射性標識基質を用いた *in vitro* 薬物動態試験. *医薬品研究*, **38**: 369, 2007
- 26) 呉晃一郎ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の一般薬理作用. *基礎と臨床*, **15**: 2442, 1981
- 27) 米田良三ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の一般薬理作用 一補遺一. 社内資料
- 28) 東口高志ほか:Vaccinia virus 接種家兎炎症皮膚抽出液 (Neurotropin)と非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用効果. *薬理と治療*, **15**: 3673, 1987
- 29) 井上明文ほか:Vaccinia virus 接種家兎炎症皮膚抽出液 (Neurotropin)と腎疾患モデル動物の腎障害に対する影響. *薬理と治療*, **15**: 3973, 1987
- 30) 三浦智士ほか:Neurotropin のウサギにおける局所刺激性試験 一関節内投与による関節軟骨への影響一. *医薬品研究* **17**: 261, 1986
- 31) 東口高志ほか:実験的変形性関節症に対する Neurotropin の作用. *日薬理誌*, **96**: 153, 1990
- 32) 大原啓敬ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の急性毒性試験. *薬理と治療*, **9**: 1811, 1981
- 33) 菅原國一ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の亜急性毒性試験. *薬理と治療*, **9**: 1817, 1981
- 34) 三上博輝ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物のラットにおける慢性毒性試験. *薬理と治療*, **9**: 1825, 1981
- 35) 藤村一ほか:ワクシニアウイルス接種ウサギ炎症皮膚抽出物(NSP)のマウスにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. *薬理と治療*, **9**: 1757, 1981
- 36) 藤村一ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物(NSP)のマウス胎児の器官形成期における経口投与試験. *薬理と治療*, **9**: 1773, 1981
- 37) 藤村一ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物のマウスにおける周産期および授乳期経口投与試験. *薬理と治療*, **9**: 1791, 1981
- 38) 藤村一ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物(NSP)のウサギ胎児の器官形成期投与試験. *薬理と治療*, **9**: 1807, 1981
- 39) 三上博輝ほか:ノイロトロピンの抗原性試験. *基礎と臨床*, **15**: 2984, 1981
- 40) 山口和政ほか:ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の微生物を用いる変異原性試験. 社内資料

(注) 引用文献中の「NT」・「NSP」はノイロトロピンを表す。

XII. 参考資料

1. 外国での発売状況

| | ノイロトロピン®錠 4 単位 | ノイロトロピン®注射液 3.6 単位 |
|----------------|---|--|
| 国 名 | 中華人民共和国 | |
| 販 売 名 | 神経妥楽平® Neurotropin® Tablet | 神経妥楽平® Neurotropin® Injection |
| 一 般 名 | 牛痘疫苗接種家兎炎症皮膚提取物片 和訳:ワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出物錠 | 牛痘疫苗接種家兎炎症皮膚提取物注射液 和訳:ワクシニアウィルス接種家兎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、尋麻疹)に伴う 搔痒、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回ノイロトロピン単位と 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。 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、7.2Neurotropin単位(2管)を静脈内に 注射する。 |

文献請求先

日本臓器製薬株式会社 学術部

〒541-0046 大阪市中央区平野町4丁目2番3号

製品情報に関するお問い合わせ先

弊社医薬情報担当者又は「くすりの相談窓口」に
お問い合わせください。

日本臓器製薬 くすりの相談窓口

TEL: 06-6233-6085

土・日・祝日を除く 9:00~17:00

FAX: 06-6233-6087

電子メール: okusuri@nippon-zoki.co.jp

日本臓器製薬