

貯 法：室温保存（1～30℃）
有効期間：4年

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
ワクシニアウイルス接種家兎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 21800AMX10673000

販売開始 1950年3月

ノイトロピン®注射液1.2単位

Neurotropin® 1.2 N.U. injection

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノイトロピン注射液1.2単位
成分・含量 1管1mL中	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液1.2ノイトロピン単位含有
添加剤	等張化剤、pH調整剤

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（ウシ乳及びブタ臍臓由来）を使用している。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤
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
味・におい	わずかに特異なおいがあり、味はわずかに辛い

4. 効能又は効果

- 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
- スモン（SMON）後遺症状の冷感・異常知覚・痛み

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回ノイトロピン単位として、3.6単位（3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回ノイトロピン単位として、7.2単位（6管）を静脈内に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜スモン（SMON）後遺症状の冷感・異常知覚・痛み＞
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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のみ投与すること。

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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

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。一般に生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 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。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	じんましん 蕁麻疹、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の上昇、ALT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
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

<筋肉内投与時>

14.1.1 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・硬結をみることがある。

16. 薬物動態

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)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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。(②③④⑤⑥⑦⑧⑨)

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1)	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1) 内訳：湿疹・皮膚炎220例、慢性じんま疹69例

二重盲検比較試験(有用率) (②③④⑥⑦)

疾患名	ノイトロロピン	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(注2)	64% (n=56)	38% (n=52)	P<0.01
アレルギー性鼻炎(注3)	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2) 慢性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、アトピー性皮膚炎など

(注3) 当該試験の成績のみ有効率

SMON後遺症状/症状別効果(改善率) (⑨)

症状名	ノイトロロピン	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

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.1.1 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) (10)
- (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) (11)
- (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) (12)
- (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) (13)
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)

18.1.2 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。(15)

18.1.3 末梢循環改善作用

- (1)組織血流改善作用（ラット）
ラット足蹠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。(16)
- (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3～9管（3.6～10.8NU）（注4）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。(17)
（注4）本剤の承認された1回用量は3管又は6管である。

18.1.4 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。(18)(19)

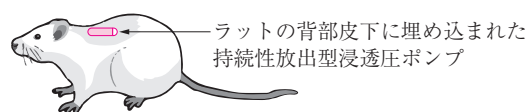
18.1.5 末梢神経損傷部位における脱髄（末梢神経の軸索を囲む髄鞘が障害され、軸索がむき出しになること）に対する作用（マウス、ラット）

(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。(20)

(2)脱髄の改善作用（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髄がピークに達する。このリゾホスファチジルコリン誘発脱髄モデルラットを用いて、末梢神経の脱髄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、坐骨神経の脱髄を改善し、温熱性及び機械刺激性痛覚鈍麻を回復させた。(21)



18.2 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。

(12)(14)(15)(22)(23)(24)(25)(26)

18.2.1 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。（27）

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。（28）

18.2.2 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。（25）

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。（26）

18.2.3 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）

18.3 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。（29）

18.4 抗アレルギー作用

18.4.1 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。（30）

18.4.2 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。（30）

18.4.3 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。（31）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

ガラスアンプル：10アンプル 50アンプル
200アンプル

23. 主要文献

- ①細江大上ほか：医薬品研究，2007；38（8）：369
- ②川村次郎ほか：新薬と臨牀，1977；26：1505
- ③津山直一ほか：基礎と臨牀，1977；11：309
- ④安田利顕ほか：西日皮膚，1979；41：552
- ⑤小玉肇ほか：基礎と臨牀，1979；13：698
- ⑥古市暢夫ほか：耳鼻臨牀，1977；70：135
- ⑦奥田稔ほか：耳鼻臨牀，1979；72：779
- ⑧祖父江逸郎ほか：医学のあゆみ，1987；143：233
- ⑨祖父江逸郎ほか：臨床医薬，1992；8：833
- ⑩Hata, T. et al.：Japan. J. Pharmacol., 1988；48：165
- ⑪Ohara, H. et al.：Gordon and Breach Science, New York, 1992；P791
- ⑫Kawamura, M. et al.：Life Sciences, 1998；62：2181
- ⑬社内資料：SARTストレスラットにおけるワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液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
- ⑭Suzuki, T. et al.：Anesthesia & Analgesia, 2005；101：793
- ⑮Ohara, H. et al.：Eur. J. Pharmacol., 1988；157：93
- ⑯竹内俊二ほか：Biomedical Thermography, 1987；7：119

- ⑰本村喜代二ほか：Biomedical Thermology, 1985；5：49
- ⑱中村清実ほか：自律神経, 1987；24：101
- ⑲小野武年ほか：自律神経, 1990；27：512
- ⑳Nishimoto, S. et al.：Biologicals,2016；44：206
- ㉑Matsuoka, H. et al.：International Journal of Molecular Sciences, 2018；19：516
- ㉒喜多富太郎ほか：日薬理誌, 1976；72：573
- ㉓Hata, T. et al.：Japan J. Psychosom. Med., 1984；24：257
- ㉔Yoneda, R. et al.：Gordon and Breach Science, New York, 1992；P767
- ㉕Toda, K. et al.：Life Sciences, 1998；62：913
- ㉖Saleh, M. R. et al.：Life Sciences, 1998；63：1931
- ㉗呉晃一郎ほか：基礎と臨床, 1981；15：2459
- ㉘浪松昭夫ほか：応用薬理, 1986；32：599
- ㉙社内資料：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～
- ㉚Namimatsu, A. et al.：Hogrefe&Huber Publishers, Toronto・Lewiston., 1989；P82
- ㉛Yoshii, H. et al.：Int. J. Immunopharmacol., 1995；17：879

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
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 <https://www.nippon-zoki.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 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