

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

麻薬拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品[※]

ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」

NALOXONE HYDROCHLORIDE INTRAVENOUS INJECTION "DAIICHI SANKYO"

ナロキソン塩酸塩注射剤

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射液
規 格 ・ 含 量	1アンプル（1mL）中、ナロキソン塩酸塩（日局）0.2mgを含有
一 般 名	和名：ナロキソン塩酸塩 洋名：Naloxone Hydrochloride
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 販 売 会 社 名	販 売 元：アルフレッサ ファーマ株式会社 製 造 販 売 元：第 一 三 共 株 式 会 社
担 当 者 の 連 絡 先 電 話 番 号	
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	薬 価 基 準 収 載 年 月 日：2009年 9月25日（販売名変更による） 発 売 年 月 日：1985年 1月28日

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください。

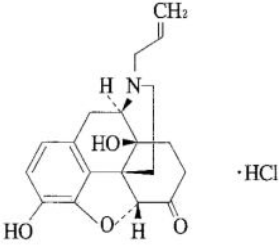
目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 原薬の性状に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	6
V. 治療に関する項目	8
VI. 使用上の注意に関する項目	11
VII. 薬効薬理に関する項目	16
VIII. 体内薬物動態に関する項目	18
IX. 非臨床試験に関する項目	20
X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	22
XI. 文献	23
XII. 末尾	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>第一三共(株) (当時 三共(株)) においては、厚生労働省 (旧 厚生省) の「麻薬中毒に関する厚生科学研究」の一環として1961年より麻薬拮抗剤に関する研究を開始し、1963年第一三共(株)独自の製法に基づく「ナロキソン塩酸塩」の合成に成功した。</p> <p>その後、更に本剤の合成改善を行うと共に、基礎的検討を経て、1981年より臨床試験を開始し、麻酔時の『麻薬による呼吸抑制ならびに覚醒遅延の改善』を目的とする臨床試験が12施設において実施され、ナロキシソンの高い有効性と安全性が確認された。</p> <p>本剤は、1984年10月に製造販売承認を得て、1985年1月に発売した。</p> <p>なお、医療事故防止対策に基づき、2009年9月に販売名を塩酸ナロキソン注射液「三共」からナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」に変更した。</p>
2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	<p>「ナロキソン」はオキシモルフォンのN-アリル体として合成された麻薬拮抗剤であるが、その薬理作用面から“レバロルフアン”や“ナロルフィン”と異なり、麻薬様アゴニスト作用を有さないほぼ純粋な麻薬拮抗剤である。</p>
3. 主な外国での発売状況	米国、英国等

II. 名称に関する項目

1. 商品名	
(1) 和名	ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」
(2) 洋名	NALOXONE HYDROCHLORIDE INTRAVENOUS INJECTION “DAIICHI SANKYO”
(3) 名称の由来	一般名による
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ナロキソン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Naloxone Hydrochloride (JAN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ 分子量 : 363.84
5. 化学名 (命名法)	(5 <i>R</i> , 14 <i>S</i>)-17-Allyl-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one monohydrochloride
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	記号番号 : CS-223
7. CAS登録番号	357-08-4

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

1. 原薬の規制区分

劇薬

2. 起 源

ナロキソン塩酸塩は第一三共(株) (当時 三共(株)) とアメリカのデュポン社がほぼ同時期に発見した麻薬拮抗剤である。
一般に麻薬性鎮痛剤の化学構造のNのメチル基をアリル基で置換 (N-アリル体) すると、麻薬拮抗剤としての特性をあらわすことが知られている。本剤はオキシモルフォンのN-アリル体で、他の同系統の薬剤と異なり、麻薬様の作用を有しない純粋な麻薬拮抗剤として第一三共(株)が開発したものである。

3. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
光によって着色する。

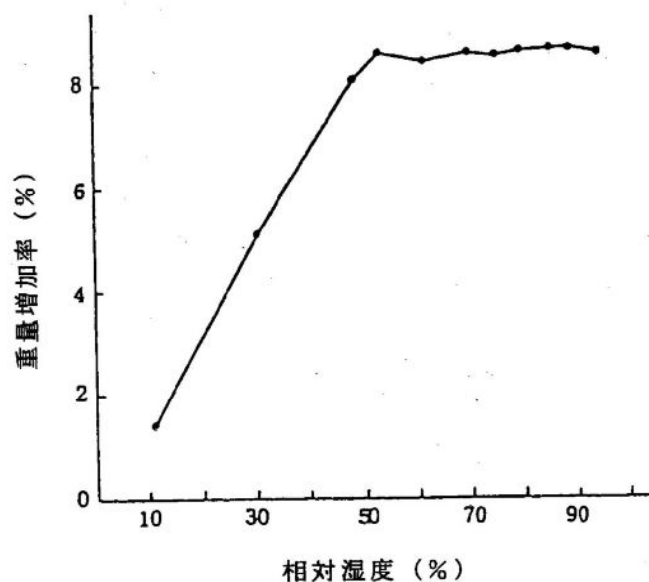
(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくい。
ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性であり、相対湿度53%以上で、ほぼ一定の吸湿量に達する。

吸湿平衡曲線 (40℃)



Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	190～210℃で分解による着色と発泡が認められるが、温度上昇に伴う外観変化はきわめてゆるやかで明確な融点（分解点）を示さない。												
(5) 酸塩基解離定数 (pKa)	pKa ₁ = 7.09、pKa ₂ = 9.89（電位差滴定法、20%メタノール溶液、20℃で測定）												
(6) 分配係数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>有機溶媒</th> <th>水相のpH</th> <th>分配係数K</th> <th>logK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n-オクタノール</td> <td>7.4</td> <td>12.8</td> <td>1.11</td> </tr> <tr> <td>クロロホルム</td> <td>7.4</td> <td>69.4</td> <td>1.84</td> </tr> </tbody> </table>	有機溶媒	水相のpH	分配係数K	logK	n-オクタノール	7.4	12.8	1.11	クロロホルム	7.4	69.4	1.84
有機溶媒	水相のpH	分配係数K	logK										
n-オクタノール	7.4	12.8	1.11										
クロロホルム	7.4	69.4	1.84										
	<p>水相：0.038mol/Lリン酸塩溶液（pH7.4） 初期濃度：0.1%、温度：25℃ 試料濃度は吸光度法で測定</p>												
(7) その他の主な示性値	<p>旋光度：$[\alpha]_D^{25} = -170 \sim -181^\circ$ （乾燥物に換算したもの、0.25g、水、10mL、100mm）</p> <p>吸光度：$E_{1\%}^{1cm}(282nm) = 32 \sim 37$ （乾燥物に換算したもの、0.03g、水、200mL）</p> <p>pH：4.5～5.5（本品の水溶液(0.10→10)のpH)</p>												
4. 原薬の安定性	<p>(1) 長期保存試験 25℃（気密容器、遮光）で24ヵ月保存したとき、性状、含量等すべての試験項目において開始時と比較して有意な経時変化は認められない。</p> <p>(2) 加速試験 40℃（気密容器、遮光）で6ヵ月間経時した場合、性状、含量等すべての試験項目において開始時と比較して有意な経時変化は認められない。</p> <p>(3) 苛酷経時試験 温度は25℃、40℃、50℃又は60℃、相対湿度75%爆気でそれぞれ24ヵ月間、6ヵ月間、8週間、4週間経時した場合、吸湿により一部が固着し、外観が帯黄白色または微黄色に着色するが、含量の低下はほとんど認められず、各種クロマトグラフィーによる試験において検出される分解物のごく微量である。</p>												

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

	<p>(4) 耐光性試験</p> <p>室内散光下60万ルクス時の照射によって外観が帯黄白色に着色するが、その他の試験項目では有意な経時変化は示さない。フェードメーター照射による試験では、同様に外観が帯黄白色に着色し、24時間ではクロマトグラフィーの試験でごくわずかに分解物が検出されるが、含量低下は認められていない。</p>
5. 原薬の確認試験法	<p>(1) 本品の水溶液(1→10000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。</p> <p>(3) 本品の水溶液(1→50)は、塩化物の定性反応(2)を呈する。</p>
6. 原薬の純度試験法	電位差滴定法
7. 構造上関連のある化合物 又は化合物群	ナロルフィン、レバロルフアン

IV. 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：注射剤（溶液） 規格：1アンプル（1mL）中ナロキソン塩酸塩(日局)0.2mgを含有する（褐色アンプル入り） 性状：無色澄明の液
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	pH : 3.0～4.5 浸透圧比：0.9～1.1 安定なpH域：酸性領域では比較的安定であるが、アルカリ性領域では分解が進行する。
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	N ₂ ガス充填
2. 製剤上の特徴	特になし
3. 製剤の組成	
(1) 原薬（活性成分）の含量	1アンプル（1mL）中、ナロキソン塩酸塩(日局)0.2mgを含有
(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、緩衝剤、溶解補助剤、基剤等	等張化剤、pH調節剤を含有する。
4. 製剤の安定性	製剤の室温長期（25℃、24ヵ月）、加速試験条件（40℃、6ヵ月）及び苛酷条件〔（50℃、8週）、（60℃、4週）〕において有意な経時変化を示さず、分解物も検出されていない。 また、褐色アンプル充てん下では、室内散光下60万ルクス時の照射及びフェードメーター24時間照射による耐光性試験でも有意な変化は認められていない。
5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし
6. 混入する可能性のある夾雑物	該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 製剤中の原薬確認試験	(1)本品に塩化第二鉄およびフェリシアン化カリウムを加えるとき、極めて鋭敏に青～暗青色を呈する（ナロキシソンのフェノール性水酸基の確認）。 (2)本品の紫外吸収スペクトルを日局一般試験法、紫外可視吸光度測定法により測定するとき、波長280～284nmに吸収の極大を、波長261～265nmに吸収の極小を示す（フェニル基）。
8. 製剤中の原薬定量法	液体クロマトグラフィー
9. 容器の材質	褐色のガラスアンプル
10. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果	麻薬による呼吸抑制ならびに覚醒遅延の改善
2. 用法・用量	
(1)・(2)用法・用量	ナロキソン塩酸塩として、通常成人1回0.2mgを静脈内注射する。 効果不十分の場合、さらに2～3分間隔で0.2mgを1～2回追加投与する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
※(3)最大使用投与量・投与期間	
※(4)小児用量	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
※(5)高齢者用量	減量するなど注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕
※(6)臓器障害時の投与量	
※(7)透析時の補正投与量	
※(8)特殊患者群に対する注意	
※(9)特別な投与方法	
3. 臨床適用	
(1)臨床効果	フェンタニル、モルヒネ等の使用による術後呼吸抑制や覚醒遅延の改善及び内視鏡検査時のペチジン前投薬によるふらつきの改善を目的に185例について実施された。その結果、呼吸数、1回換気量、分時換気量、動脈血ガス分圧などの呼吸パラメータ上の改善や意識覚醒、ふらつき改善等から、有効率92.9%（171/184；判定不能1例を除く）とすぐれた効果が認められた ^{1, 2, 3)} 。 用量は通常成人1回0.2mg静脈内注射が行われ、多くの場合1回投与であったが、追加投与を要した症例もわずかながら含まれている。 1)呼吸抑制の改善 フェンタニル、モルヒネのいずれの例においてもナロキソン塩酸塩の投与により、投与前値に比し呼吸数、1回換気量及び分時換気量の有意な増加がみられた。

V. 治療に関する項目

①フェンタニル群では、本剤投与直後から呼吸数、換気量の増加がみられ、投与前値に比し、呼吸数は150%、1回換気量は67%、分時換気量は200%それぞれ増加した。効果は30分後でも十分保持されていた¹⁾。

②モルヒネ群では、呼吸数、1回換気量、分時換気量とも投与後のすべての値が投与前値に比べ有意に上昇しており、この傾向は特に15分までの値で著明であった。投与後5分で呼吸数は平均 12.3 ± 1.1 回から 17.1 ± 0.6 回（39%増）へ、1回換気量は平均 323 ± 26 mLから 500 ± 29 mL（52%増）、分時換気量は平均 4.07 ± 0.36 Lから 8.10 ± 0.49 L（99%増）へそれぞれ上昇し、120分値まで持続した²⁾。

本剤の効果がピークを示すのは5～15分であるとみられ、30分後より徐々に低下した²⁾。

2) 動脈血ガス分圧への影響

フェンタニル群では、本剤投与後6分で PaCO_2 は13%減少（ $47.5 \text{ mmHg} \rightarrow 41.5 \text{ mmHg}$ ）、30分後においてもその効果は持続していた¹⁾。

モルヒネ群では、本剤投与後5分で、 PaCO_2 は9%減少（ $46.8 \pm 0.9 \text{ mmHg} \rightarrow 42.6 \pm 0.7 \text{ mmHg}$ ）し、15分後にはピークに達し、120分後にもその効果は持続しており、有意な低下を示した²⁾。

3) 覚醒遅延の改善

本剤を手術終了後に投与した場合、覚醒遅延の改善（病室へ帰ってもよいと判断する時間及び術後の呼びかけに反応を示さなかった症例への反応）が明らかに認められた^{1), 2)}。また内視鏡検査時における前投薬としてペチジンをを用いた場合、ふらつきの改善が認められた³⁾。

※(2) 従来使用されている薬物
との比較臨床試験データ

※4. その他の薬理作用

V. 治療に関する項目

5. 治療的特徴

- (1) ナロキソン塩酸塩は麻薬様作用のない麻薬拮抗剤である。
- (2) 麻薬又は麻薬拮抗性鎮痛剤の鎮痛作用を減弱させることなく、呼吸抑制を緩解することができる。
- (3) 効果の発現が早く、持続時間が比較的短いので、臨床上の調節性に優れる。

VI. 使用上の注意に関する項目

1. 警告とその理由	該当項目なし
2. 禁忌とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>次の患者には投与しないこと</p><p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>(2) バルビツール系薬剤等の非麻薬性中枢神経抑制剤又は病的原因による呼吸抑制のある患者[無効のため]</p></div>
3. 効能・効果に関連する使用上の注意	該当項目なし
4. 用法・用量に関連する使用上の注意	該当項目なし
5. 慎重投与とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>次の患者には慎重に投与すること</p><p>高血圧、心疾患のある患者 [本剤によって麻薬等による抑制が急激に拮抗されると血圧上昇、頻脈等を起こすことがある。]</p></div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>(1) 麻薬によっては作用時間が本剤より長いものがあるので、呼吸抑制の再発をみることがある。したがって本剤に十分反応する患者に対しては、常に監視し、必要により本剤を繰り返し投与すること。</p><p>(2) 麻薬等による呼吸抑制に対する拮抗作用の強さは、鎮痛作用に対する拮抗作用に比しかなり強い。従って、通常鎮痛作用を減弱することなく、呼吸抑制を緩解し得るが、本剤が過量となった場合には、疼痛があらわれることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p></div>
7. 相互作用	
(1) 併用療法時の注意	特になし
(2) 食物、嗜好品等による影響	特になし

VI. 使用上の注意に関する項目

8. 副作用

(本項には頻度を算出できない副作用報告を含む。)

総症例2,288例中副作用が報告されたのは93例(4.06%)であった。その主なものは血圧上昇(1.70%)、悪心・嘔吐(0.96%)、頻脈(0.57%)等であった。 [再審査終了時]

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

肺水腫：肺水腫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

麻薬等による抑制が急激に拮抗された場合に次のような症状があらわれることがある。

	副作用の頻度			
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	頻脈		胸部苦悶感
精神神経系			振戦、 術後疼痛	
消化器		悪心・嘔吐	腹痛	
肝臓			AST(GOT) 上昇、 ALT(GPT) 上昇、 肝機能障害	

VI. 使用上の注意に関する項目

(1) 項目別副作用出現率 及び臨床検査値異常

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累積	計
調査施設数	23	173	196
調査症例数	185	2,103	2,288
副作用発現症例数	22	71	93
副作用発現件数	26	96	122
副作用発現症例率	11.89%	3.38%	4.06%
〔皮膚・皮膚付属器障害〕 発疹	〔－〕 －	〔2(0.10)] 2(0.10)	〔2(0.09)] 2(0.09)
〔中枢・末梢神経系障害〕 振戦 ふるえ	〔2(1.08)] 2(1.08) －	〔3(0.14)] 1(0.05) 2(0.10)	〔5(0.22)] 3(0.13) 2(0.09)
〔精神障害〕 精神過敏 興奮	〔1(0.54)] 1(0.54) －	〔1(0.05)] － 1(0.05)	〔2(0.09)] 1(0.04) 1(0.04)
〔消化管障害〕 悪心・嘔吐	〔3(1.62)] 3(1.62)	〔19(0.90)] 19(0.90)	〔22(0.96)] 22(0.96)
〔肝臓・胆管系障害〕 AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 γ-GTP上昇 肝機能異常 肝機能障害 黄疸	〔－〕 － － － － － －	〔11(0.52)] 3(0.14) 4(0.19) 1(0.05) 2(0.10) 3(0.14) 1(0.05)	〔11(0.48)] 3(0.13) 4(0.17) 1(0.04) 2(0.09) 3(0.13) 1(0.04)
〔代謝・栄養障害〕 ALP上昇 LDH上昇	〔－〕 － －	〔2(0.10)] 1(0.05) 1(0.05)	〔2(0.09)] 1(0.04) 1(0.04)
〔心・血管障害(一般)] 血圧上昇	〔15(8.11)] 15(8.11)	〔24(1.14)] 24(1.14)	〔39(1.70)] 39(1.70)
〔心拍数・心リズム障害〕 頻脈 AVブロック	〔2(1.08)] 2(1.08) －	〔12(0.57)] 11(0.52) 1(0.05)	〔14(0.61)] 13(0.57) 1(0.04)
〔呼吸器系障害〕 過呼吸	〔－〕 －	〔1(0.05)] 1(0.05)	〔1(0.04)] 1(0.04)
〔赤血球障害〕 貧血 赤血球減少 ヘマトクリット値減少 ヘモグロビン減少	〔－〕 － － － －	〔4(0.19)] 1(0.05) 1(0.05) 1(0.05) 1(0.05)	〔4(0.17)] 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04) 1(0.04)
〔泌尿器系障害〕 BUN上昇	〔－〕 －	〔2(0.10)] 2(0.10)	〔2(0.09)] 2(0.09)
〔一般的全身障害〕 胸痛 腹痛 体温上昇 疼痛	〔3(1.62)] 1(0.54) 2(1.08) － －	〔12(0.57)] 1(0.05) 8(0.38) 1(0.05) 2(0.10)	〔15(0.66)] 2(0.09) 10(0.44) 1(0.04) 2(0.09)

() 内は発現率 (%)

(第一三共社内集計)

VI. 使用上の注意に関する項目

(2) 背景別副作用出現率

背景因子		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現率(%)	検定結果 (95%信頼限界)
性別	男	1041	37	3.6	N. S.
	女	1062	34	3.2	
年齢	～ 9歳	16	0	0	N. S.
	10～19歳	92	3	3.3	
	20～29歳	130	4	3.1	
	30～39歳	220	8	3.6	
	40～49歳	394	15	3.8	
	50～59歳	453	18	4.0	
	60～69歳	447	13	2.9	
	70～79歳	306	9	2.9	
80歳～	45	1	2.2		
※ ASAリスク分類	Class 1	860	34	4.0	N. S.
	Class 2	903	25	2.8	
	Class 3	264	11	4.2	
	Class 4	24	1	4.2	
	記載なし	52	0	0	
合併症	なし	1058	39	3.7	N. S.
	あり	1045	32	3.1	
使用麻薬	モルヒネ塩酸塩水和物	76	12	15.8	モルヒネ塩酸塩水和物群 > フェンタニルクエン酸塩
	モルヒネ塩酸塩水和物+ フェンタニルクエン酸塩	70	3	4.3	
	フェンタニルクエン酸塩	1675	47	2.8	
	フェンタニルクエン酸塩 + タモナル	151	7	4.6	
	ペチジン塩酸塩	48	0	0	
	その他の麻薬	15	0	0	
	使用麻薬なし	68	2	2.9	

※ASA：アメリカ麻酔学会

(使用成績調査結果：第一三共社内集計)

モルヒネ塩酸塩水和物群がフェンタニルクエン酸塩群に比べて有意に高かった。

この差は、鎮痛作用の拮抗による副作用（腹痛・疼痛）であり、本剤のモルヒネ塩酸塩水和物に対する拮抗作用が、フェンタニルクエン酸塩に対する拮抗作用より強くあらわれたことによるものと考えられる。

VI. 使用上の注意に関する項目

(3) 副作用発生原因及び処置方法	該当資料なし
(4) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典	米国・英国の添付文書に記載があり、本邦の添付文書に記載のない主な副作用： 発汗、てんかん発作、心停止、低血圧、心室細動、痙攣、昏睡、脳症、アナフィラキシーショック、めまい、頭痛、不整脈、下痢など
9. 高齢者への投与	減量するなど注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物（ラット、サル）において乳汁分泌に関与するプロラクチンの分泌を抑制することが報告されている。〕
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特になし
13. 過量投与	「VI-6-(2)」の項参照
14. 適用上の注意	特に定められていない。
15. 薬剤交付時の注意事項	該当しない
16. その他の注意	麻薬依存患者及び麻薬依存又はその疑いのある母親から生まれた新生児に本剤を投与した場合、麻薬の作用が本剤により急激に拮抗されて、急性の退薬症候を起こすとの報告がある。

VII. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	ドキサプラム塩酸塩水和物、レバロルフアン酒石酸塩、ナロルフィン
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	ナロキソン塩酸塩は、オピオイドレセプターにおいて麻薬性鎮痛剤の作用を競合的に拮抗することにより、これらの薬剤に起因する呼吸抑制等の作用を改善すると言われている ⁴⁾ 。
(2) 効力を裏付ける試験成績	<p>1) モルヒネによる呼吸抑制に対する拮抗作用</p> <p>モルヒネ6mg/kg皮下投与により惹起された麻酔サルの呼吸抑制はナロキソン0.1mg/kgの静脈内投与で劇的に改善される⁵⁾。</p> <p>また、モルヒネ1.5mg/kg静注により惹起されたウサギの呼吸抑制に対する本剤の拮抗作用を他剤と比較した成績によれば、ナロキソンはナロルフィンの約15倍、レバロルフアンの約3倍強力である⁶⁾。</p> <p>2) フェンタニルによる呼吸抑制に対する拮抗作用</p> <p>フェンタニル単独⁷⁾あるいはドロペリドール併用時^{7, 8)}の呼吸抑制に対する拮抗作用をマウス⁷⁾の呼吸数(ナロルフィンとの比較)及びビーグル犬⁸⁾の心拍数、動脈血圧、PaCO₂分圧等を指標とした検討では、ナロルフィンに比し明確でかつ、強力な拮抗作用⁷⁾と呼吸機能の改善⁸⁾が認められている。</p> <p>3) 本剤の呼吸抑制に対する拮抗作用の強さは、鎮痛作用に対する拮抗作用の強さに比し、2~3倍強力であり、臨床上麻薬性鎮痛剤の鎮痛作用を減弱させることなく、呼吸抑制を緩解し得るものと考えられる⁹⁾。</p> <p>4) その他</p> <p>①モルヒネの条件回避行動の抑制作用に対する拮抗作用¹⁰⁾</p> <p>ラットにナロキソン20mg/kgをモルヒネ10mg/kgと同時に皮下投与した際、モルヒネによる条件回避行動の抑制を完全に消失させた。</p> <p>②モルヒネの脳波に及ぼす作用に対する拮抗作用¹⁰⁾</p> <p>ウサギの脳皮質の運動及び感覚領域からの自発性脳波は、モルヒネ5mg/kg静脈内投与によって数分以内に300~400μVの高電圧、徐波のパターンとなり、時に明らかな紡錘波の出現を示すが、モルヒネ投与5~6分後にナロキソン1mg/kgを静脈内投与すると、2~3分以内にモルヒネ投与前の低電圧、速波となり、明らかな拮抗現象が認められる。このような現象は30分以上持続する。</p>

VII. 薬効薬理に関する項目

3. 薬理学的特徴

③モルヒネの腸管運動抑制に対する拮抗作用¹⁾¹⁾

マウスにモルヒネ単独あるいはモルヒネ+ナロキソンを皮下注射し、モルヒネの腸管輸送抑制作用に対するナロキシソンの拮抗作用を検討した結果、ナロキソン投与により、モルヒネの腸管運動抑制作用が用量依存的に拮抗される。

アゴニスト作用とアンタゴニスト作用の比を表わす有効拮抗力をモルモット摘出回腸による実験から求めた結果、 $[ID_{50}(\text{回腸縦走筋収縮を50\%抑制するに要する濃度})/K_e(\text{平衡定数})]$ はレバロルフアンが3.8であるのに比し、ナロキソン塩酸塩は56,000以上であり、本剤には実質的には麻薬様のアゴニスト作用のないことが確認されている¹⁾²⁾。また、サルを用いた試験において、レバロルフアンには麻薬様アゴニスト作用がみられたのに対し、ナロキソン塩酸塩は、モルヒネに起因した呼吸抑制作用に拮抗する100倍量を単独投与しても呼吸機能を抑制せず、本剤は麻薬様アゴニスト作用を有しないことが示唆されている⁵⁾。

VIII. 体内薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

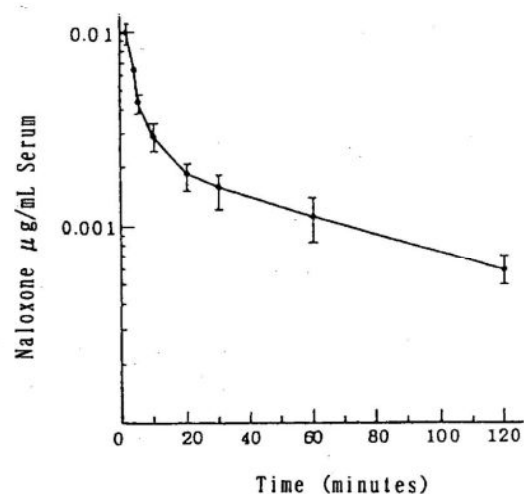
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(参考)

海外での検討によれば、健康成人9例にナロキソン0.4mgを静脈内注射しラジオイムノアッセイ法により測定した結果、本剤の血中からの消失は、初期に急速であり、5分後には投与量の97%はもはや血清中には存在せず、投与後20分から2時間にかけてのナロキシンの平均血中半減期は64分であった¹³⁾。

(外国人のデータ)



(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) 消失速度定数

該当資料なし

(3) 分布容積

該当資料なし

(4) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

3. 作用発現時間

3分以内^{14, 15)}

4. 作用持続時間

約30分²⁾

VIII. 体内薬物動態に関する項目

5. 吸収	該当資料なし
6. 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) 母乳中への移行性	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
7. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	主に肝臓で代謝され、ヒトでの主要代謝産物はグルクロン酸抱合体である ¹⁶⁾ 。
(2) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(3) 代謝物の活性の有無	該当資料なし
(4) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
8. 排泄	
(1) 排泄部位	主として尿中 ¹⁷⁾
(2) 排泄率	(参考) 海外での検討によれば、健康成人にナロキソン-7, 8- ³ Hを静脈内注射した場合の尿中排泄は速やかにあらわれ、最初の6時間で約38%が排泄され、48～72時間ではほとんど排泄されず(1.4%)、その尿中総排泄率は投与量の約65%であった ¹⁷⁾ 。(外国人のデータ)
(3) 排泄速度	「VIII-8-(2)」の項参照
9. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ナロキソンの投与により、血圧の上昇傾向(イヌ、ウサギ)、チオペンタール麻酔時間の短縮、電撃痙攣発現の増大、鎮痛作用の発現(以上マウス)、体温の下降(ラット)がみられるが、このうち中枢神経系に対する作用は、いずれも本剤大量(10~85mg/kg)投与時にごく軽微に認められたものであり、無視できるほどのものである。そのほかには、特に有意と思われる作用は認められていない^{7、8、10、11、18、19、20}。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	90	93	108	107

(第一三共
研究所)

(2) 反復投与毒性試験

(ラット 0.08・0.8・8・80mg/kg 5週間 静脈内)

致死量に近い80mg/kgでは痙攣、歩行不能などの症状、赤血球数、白血球数の増加、脳、肝、副腎の重量増加などの変化が認められたが、8mg/kg以下の投与群では、特筆すべき異常所見はみられていない。

(第一三共研究所)

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

(ラット 0.1・1・10mg/kg 雄(腹腔内) : 生後7週令から9週間、
雌(静脈内) : 生後12週令から2週間及び交配中、妊娠成立後妊娠7日まで)

臨床常用量の約2,500倍に相当する10mg/kgまで投与したが、雄ラットの交尾能、雌ラットの妊娠能には影響はなく、胚・胎児に対する致死・催奇形作用、発育抑制作用も認められていない。

(第一三共研究所)

2) 器官形成期投与試験

(ラット 0.1・1・10mg/kg 妊娠7日から17日まで 静脈内)

いずれの投与量においても母体の妊娠維持、分娩、哺育に影響はみられず、また胎児に対して致死・催奇形作用、発育抑制作用はなく、新生児にも有害な作用は認められていない。

(第一三共研究所)

(ウサギ 0.1・1・10mg/kg 妊娠6日から18日まで 静脈内)

妊娠の継続には大きな影響を及ぼさず、胚・胎児に対しても致死・催奇形作用ならびに発育抑制作用は認められていない。

(第一三共研究所)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

	<p>3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット 0.1・1・10mg/kg 妊娠17日から分娩後21日まで 静脈内) 用量相関性のない生後4日までの新生児の死亡率の増加が観察されたが、その他には母体や新生児の発育に有害な作用は認められていない。 (第一三共研究所)</p>
(4) その他の特殊毒性	<p>1) 依存性試験 サル²¹⁾ 及びヒト²²⁾ を対象としたナロキシソンの身体依存性試験が報告されているが、いずれも依存性を生ぜしめるような所見は認められていない。</p> <p>2) 溶血性 ヒト全血を用いた溶血性試験 (赤石法) において、本剤には溶血性は認められていない。 (第一三共研究所)</p> <p>3) 組織障害性 ウサギを用いて検討された本剤の局所障害の程度は、対照の生理食塩液と同じであり、局所障害性のないことが確認されている²³⁾。</p>
3. 動物での体内動態	
(1) 吸 収	ラットに経口投与されたナロキシソンは、消化管から吸収されるが、肝臓の初回通過により急速に代謝され、血漿中では未変化体ではなく、生物活性を欠いた代謝物が主となる ²⁴⁾ 。
(2) 分 布	ラットにナロキシソン5mg/kg静注5分後の脳内濃度は $6.6 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ で血清中濃度の4.6倍と高く、その後、血清中濃度に平行して減少するが、脳・血清濃度比は2.7~3.2の範囲にある ¹³⁾ 。 また、ラットにおける本剤の体内動態をモルヒネと対比してみると、循環(血液)中の濃度比(ナロキシソン/モルヒネ)を1とした場合、脳で8~10と特異的に高く、肝、腎等他の組織ではほぼ同等である ²⁵⁾ 。 本剤はモルヒネに比し、8~10倍速く通過して脳へ移行することが認められている。
(3) 代 謝	該当資料なし
(4) 排 泄	該当資料なし
(5) その他	特になし

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
4. 包装	ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」 1 mL 10アンプル
5. 同一成分、同効薬	同一成分：なし 同効薬：レバロルフアン酒石酸塩
6. 製造・輸入承認年月日、承認番号	製造承認年月日：2009年6月26日 承認番号：22100AMX01188 (旧販売名) 塩酸ナロキソン注射液「三共」 承認年月日：1984年10月23日 承認番号：15900AMZ01053
7. 薬価基準収載年月日	ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」 2009年9月25日 (旧販売名) 塩酸ナロキソン注射液「三共」 1984年11月22日
8. 再審査期間の年数	再審査結果通知年月日：1991年12月12日
9. 長期投与の可否	該当しない
10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2219402A1030

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 橋 直矢ほか：麻酔 **32**, 43(1983)
- 2) 釘宮豊城ほか：麻酔 **31**, 1365(1982)
- 3) 川満富裕：お茶の水医学雑誌 **32**, 143(1984)
- 4) Martin, W. R. :Ann. Intern. Med. **85**, 765(1976)
- 5) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 **8**, 1(1982)
- 6) Blumberg, H. et al. :Fed. Proc. **24**, 676(1965)
- 7) Smith, W. D. :Br. J. Anaesth. **48**, 1039(1976)
- 8) Paddleford, R. R. et al. :J. Am. Vet. Med. Assoc. **163**, 144(1973)
- 9) McGilliard, K. L. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. **207**, 494(1978)
- 10) 関 功ほか：薬学雑誌 **84**, 255(1963)
- 11) Takemori, A. E. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. **169**, 39(1969)
- 12) Kosterlitz, H. W. et al. :Brit. J. Pharmacol. Chemother. **33**, 266(1968)
- 13) Ngai, S. H. et al. :Anesthesiology **44**, 398(1976)
- 14) Andersen, R. et al. :Acta anaesth. scand. **20**, 255(1976)
- 15) Hasbrouck, J. D. :Anesth. Analg. Curr. Res. **50**, 954(1971)
- 16) Weinstein, S. H. et al. :J. Pharm. Sci. **60**, 1567(1971)
- 17) Fishman, J. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. **187**, 575(1973)
- 18) Amir, S. et al. :Neuropharmacology **18**, 171(1979)
- 19) Goldstein, A. et al. :Life Sci. **17**, 927(1975)
- 20) Collier, H. O. J. et al. :Nature **224**, 610(1969)
- 21) Woods, J. H. et al. :Proceedings of 33rd Annual Scientific Meeting of Committee on Problems of Drug Dependence, 16. Feb. 1971, Toronto, Canada.
- 22) Jasinski, D. R. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. **157**, 420(1967)
- 23) 野村岳之ほか：実中研・前臨床研究報 **8**, 11(1982)
- 24) Weinstein, S. H. et al. :J. Pharm. Sci. **62**, 1416(1973)
- 25) Fishman, J. et al. :Life Sci. **17**, 1119(1975)

2. その他の参考文献

3. 文献請求先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

XII. 末尾

日本病院薬剤師会の I F 様式に基づいて作成