

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

麻薬拮抗剤
ナロキソン塩酸塩注射剤

ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「AFP」

NALOXONE HYDROCHLORIDE Intravenous Injection 0.2mg「AFP」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 アンプル（1mL）中、ナロキソン塩酸塩（日局）0.2 mgを含有
一般名	和名：ナロキソン塩酸塩 洋名：Naloxone Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日（販売名変更による） 販売開始年月日：1985年1月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本 IF は 2021 年 12 月 作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のため

の学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
(1)承認条件	1	(2) 包装	7
(2)流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	7
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	7
1. 販売名	3	12. その他	7
(1)和名	3	V. 治療に関する項目	8
(2)洋名	3	1. 効能又は効果	8
(3)名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	8
(1)和名（命名法）	3	(1)用法及び用量の解説	8
(2)洋名（命名法）	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3)ステム	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	8
4. 分子式及び分子量	3	(1)臨床データパッケージ	8
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2)臨床薬理試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3)用量反応探索試験	8
III. 有効成分に関する項目	4	(4)検証的試験	8
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	9
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	9
(2)溶解性	4	(7)その他	9
(3)吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
(5)酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	10
(6)分配係数	4	(1)作用部位・作用機序	10
(7)その他の主な示性値	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3)作用発現時間・持続時間	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	12
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	12
1. 剤形	6	(1)治療上有効な血中濃度	12
(1)剤形の区別	6	(2)臨床試験で確認された血中濃度	12
(2)製剤の外観及び性状	6	(3)中毒域	12
(3)識別コード	6	(4)食事・併用薬の影響	12
(4)製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(5)その他	6	(1)解析方法	12
2. 製剤の組成	6	(2)吸収速度定数	12
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(3)消失速度定数	12
(2)電解質等の濃度	6	(4)クリアランス	12
(3)熱量	6	(5)分布容積	12
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6)その他	12
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		

3.	母集団（ポピュレーション）解析	12	12.	その他の注意	19
(1)	解析方法	12	(1)	臨床使用に基づく情報	19
(2)	パラメータ変動要因	12	(2)	非臨床試験に基づく情報	19
4.	吸収	12			
5.	分布	13	IX. 非臨床試験に関する項目	20	
(1)	血液－脳関門通過性	13	1.	薬理試験	20
(2)	血液－胎盤関門通過性	13	(1)	薬効薬理試験	20
(3)	乳汁への移行性	13	(2)	安全性薬理試験	20
(4)	髄液への移行性	13	(3)	その他の薬理試験	20
(5)	その他の組織への移行性	13	2.	毒性試験	20
(6)	血漿蛋白結合率	13	(1)	単回投与毒性試験	20
6.	代謝	13	(2)	反復投与毒性試験	20
(1)	代謝部位及び代謝経路	13	(3)	遺伝毒性試験	20
(2)	代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	13	(4)	がん原性試験	20
(3)	初回通過効果の有無及びその割合	13	(5)	生殖発生毒性試験	20
(4)	代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	13	(6)	局所刺激性試験	21
7.	排泄	13	(7)	その他の特殊毒性	21
(1)	排泄部位及び経路	13	X. 管理的事項に関する項目	22	
(2)	排泄率	13	1.	規制区分	22
(3)	排泄速度	14	2.	有効期間	22
8.	トランスポーターに関する情報	14	3.	包装状態での貯法	22
9.	透析等による除去率	14	4.	取扱い上の注意	22
10.	特定の背景を有する患者	14	5.	患者向け資材	22
11.	その他	14	6.	同一成分・同効薬	22
			7.	国際誕生年月日	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15		8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	22
1.	警告内容とその理由	15	9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	22
2.	禁忌内容とその理由	15	10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	15	11.	再審査期間	23
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	15	12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	23
5.	重要な基本的注意とその理由	15	13.	各種コード	23
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	15	14.	保険給付上の注意	23
(1)	合併症・既往歴等のある患者	15	XI. 文献	24	
(2)	腎機能障害患者	15	1.	引用文献	24
(3)	肝機能障害患者	15	2.	その他の参考文献	24
(4)	生殖能を有する者	15	XII. 参考資料	25	
(5)	妊婦	15	1.	主な外国での発売状況	25
(6)	授乳婦	16	2.	海外における臨床支援情報	29
(7)	小児等	16	XIII. 備考	33	
(8)	高齢者	16	1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	33
7.	相互作用	16	(1)	粉碎	33
(1)	併用禁忌とその理由	16	(2)	崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	33
(2)	併用注意とその理由	16	2.	その他の関連資料	33
8.	副作用	16			
(1)	重大な副作用と初期症状	16			
(2)	その他の副作用	16			
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	19			
10.	過量投与	19			
11.	適用上の注意	19			

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

第一三共株式会社（当時 三共株式会社）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 年第一三共株式会社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。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、ナロキシソンの有効性と安全性が確認された。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。その後、1991 年 12 月には、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。

2. 製品の治療学的特性

「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。その薬理作用面から“レバロルファン”や“ナロルフィン”と異なり、麻酔様アゴニスト作用を有さないほぼ純粋な麻薬拮抗薬である。

(1)有効性

1)本剤は麻薬様作用のない麻薬拮抗剤で、麻薬による呼吸抑制ならびに覚醒遅延の改善に使用される（VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

2)本剤は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（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

3)本剤は効果の発現が早く、持続時間が比較的短い（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。

(2)安全性

重大な副作用として肺水腫が報告されている（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適応上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ナロキソン塩酸塩静注 0.2mg 「AFP」

(2)洋名

NALOXONE HYDROCHLORIDE Intravenous Injection 0.2mg 「AFP」

(3)名称の由来

有効成分に係る一般名+剤形+含量+会社名（屋号）に基づく。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

ナロキソン塩酸塩（JAN）

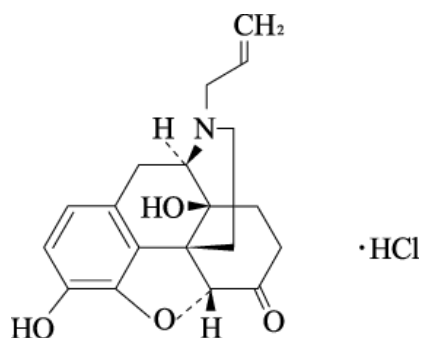
(2)洋名（命名法）

Naloxone Hydrochloride（JAN）

(3)ステム

nal-：ノルモルフィンに関連するオピオイド受容体拮抗薬/作動薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$

分子量：363.84

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*,14*S*)-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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

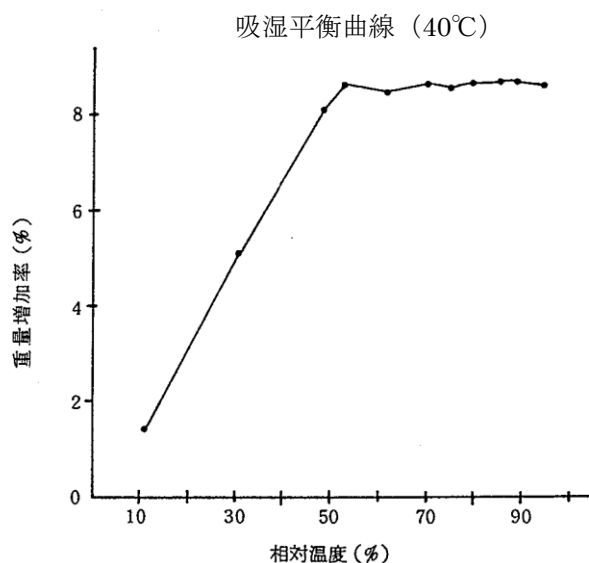
白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって着色する。

(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。



(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

$pK_{a1} = 7.09$ 、 $pK_{a2} = 9.89$ (電位差滴定法、20%メタノール溶液、20℃で測定)

(6) 分配係数

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

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

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-170～-181° (乾燥物に換算したもの 0.25g、水、10mL、100mm)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}(282nm)$ ：32～37 (乾燥物に換算したもの 0.03g、水、200mL)

pH 4.5～5.5 (本品の水溶液(0.10→10)のpH)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(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。

(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。

(3) 苛酷経時試験

温度は25℃、40℃、50℃又は60℃、相対湿度75%、曝気でそれぞれ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はごく微量である。

(4) 耐光性試験

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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ナロキソン塩酸塩」の確認試験法による。

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法
- ・塩化物の定性反応(2)

定量法

日本薬局方「ナロキソン塩酸塩」の定量法による。

- ・電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：3.0～4.5

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液対比）

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。

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ナロキソン塩酸塩静注 0.2 mg 「AFP」	1 アンプル（1mL）中 ナロキソン塩酸塩（日局）0.2 mg	塩化ナトリウム、塩酸、 水酸化ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の室温長期（25℃、24 ヶ月）、加速試験条件（40℃、6 ヶ月）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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1mL [10 アンプル（褐色）]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス（褐色）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

麻薬による呼吸抑制ならびに覚醒遅延の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①フェンタニルを投与した 57 例の術後呼吸抑制や覚醒遅延の改善を検討した。51 例は 0.2mg 静脈内注射 1 回、6 例は 0.2mg 静脈内注射 2 回投与であった。主な副作用は、血圧上昇 12 例 (21.1%)、振戦 2 例 (3.5%)、頻脈 2 例 (3.5%) であった¹⁾。

a)呼吸抑制の改善

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。動脈血ガス分圧への影響については、本剤投与後 6 分で PaCO₂ は 13%減少 (47.5mmHg→41.5mmHg)、30 分後においてもその効果は持続していた。

b)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。

②モルヒネを投与した 99 例の術後呼吸抑制の改善を検討した。85 例は 0.2mg 静脈内注射 1 回、14 例は 0.2mg 静脈内注射複数回投与であった。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 $323 \pm 26\text{mL}$ から $500 \pm 29\text{mL}$ (52%増)、分時換気量は平均 $4.07 \pm 0.36\text{L}$ から $8.10 \pm 0.49\text{L}$ (99%増) へそれぞれ上昇し、120 分値まで持続した。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。動脈血ガス分圧への影響については、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。主な副作用は、血圧上昇 3 例 (3.0%)、悪心 2 例 (2.0%) であった²⁾。

③内視鏡検査時のペチジン前投与によるふらつきの改善を検討した。内視鏡検査開始時に 22 例はペチジン 35mg、7 例はペチジン 35mg とジアゼパム 5mg を静脈内投与し、検査終了時全例に本剤 0.2mg 又は 0.4mg を静脈内投与した。ふらつきの改善が認められた。副作用は認められなかった³⁾。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

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

ドキサプラム塩酸塩水和物、レバロルファン酒石酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

ナロキソンは、オピオイド受容体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)薬効を裏付ける試験成績

1)呼吸抑制に対する拮抗作用（ウサギ、マウス）

モルヒネの静注により惹起されたウサギの呼吸抑制作用を指標として、ナロキシソンの拮抗作用の強さを他剤と比較した場合、レバロルファンの約3倍、ナロルフィンの約15倍強力であった⁵⁾。マウスにおいてナロキシソン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ことの裏付けとなっている⁶⁾。

2)麻薬様アゴニスト作用の有無（モルモット、サル）

モルモット摘出回腸を用いた実験において、アゴニスト作用とアンタゴニスト作用の比を表す有効拮抗力（ID₅₀（回腸縦走筋収縮を50%抑制するに要する濃度）/Ke（平衡定数））は、レバロルファンで3.8であったが、ナロキソンは56,000以上で実質的に麻薬様アゴニスト作用のないことが確認された⁷⁾。また、サルにおいて、レバロルファンには弱い麻薬様アゴニスト作用が示唆されたが、モルヒネに起因した呼吸抑制作用に拮抗する100倍量のナロキソンを単独投与しても呼吸機能を抑制せず麻薬様アゴニスト作用を有しないことが示唆された⁸⁾。

3)フェンタニルによる呼吸抑制に対する拮抗作用（マウス、イヌ）

フェンタニル単独⁹⁾あるいはドロペリドール併用時^{9,10)}の呼吸抑制に対する拮抗作用をマウス⁹⁾の呼吸数（ナロルフィンとの比較）及びビーグル犬の心拍数、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⁹⁾と呼吸機能の改善¹⁰⁾が認められた。

4)その他

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（ラット）¹¹⁾

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。

②モルヒネの脳波に及ぼす作用に対する拮抗作用（ウサギ）¹¹⁾

ウサギの大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 300～400 μ V 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したが、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た。このような現象は 30 分以上持続した。

③モルヒネの腸管運動抑制に対する拮抗作用（マウス）¹²⁾

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た。

(3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間：3分以内^{13,14)}

作用持続時間：約30分²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

<外国人データ>

健康成人 9 例にナロキソン塩酸塩 0.4mg^{註)}を単回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、5 分後には投与量の 97%は血清中に存在せず、投与後 20 分から 2 時間にかけての平均血中半減期 (mean±SE) は 64±12 分であった¹⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ナロキソン塩酸塩として、通常成人 1 回 0.2mg を静脈内注射である。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<動物データ (ラット) >

ラットに経口投与されたナロキソンは、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であった¹⁶⁾。

5. 分布

<動物データ（ラット）>

ラットにナロキソン 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 の範囲にあった¹⁵⁾。

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った¹⁷⁾。

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。

(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)乳汁への移行性

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

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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った¹⁸⁾。

<外国人データ>

ナロキソン 1 日 1 回 1.0~1.8g を単回経口投与^{注)}した麻薬依存者の尿中に、ナロキソンの脱アルキル体及び還元体それぞれのグルクロニド、ナロキソン-3-グルクロニドが認められた^{18,19)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、ナロキソン塩酸塩として、通常成人 1 回 0.2mg を静脈内注射である。

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中²⁰⁾

(2)排泄率

<外国人データ>

健康成人男性 1 例にナロキソン-7,8-³H を単回静脈内注射した結果、最初の 6 時間で約 38% が尿中へ排泄され、72 時間までの尿中総排泄率は投与量の約 65% であった²⁰⁾。

(3)排泄速度

「Ⅶ. 7. (2) 排泄率」の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

したがって、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧、心疾患のある患者

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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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にのみ投与すること。

(6)授乳婦

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。

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。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺水腫（頻度不明）

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇（8.1%）、 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 上昇、ALT 上昇、 肝機能障害

項目別副作用発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
副作用発現症例数	11.89%	3.38%	4.06%
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	〔 — 〕	〔2 (0.10)〕	〔2 (0.09)〕
発疹	—	2 (0.10)	2 (0.09)
〔中枢・末梢神経系障害〕	〔2 (1.08)〕	〔3 (0.14)〕	〔5 (0.22)〕
振戦	2 (1.08)	1 (0.05)	3 (0.13)
ふるえ	—	2 (0.10)	2 (0.09)
〔精神障害〕	〔1 (0.54)〕	〔1 (0.05)〕	〔2 (0.09)〕
精神過敏	1 (0.54)	—	1 (0.04)
興奮	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔消化管障害〕	〔3 (1.62)〕	〔19 (0.90)〕	〔22 (0.96)〕
悪心・嘔吐	3 (1.62)	19 (0.90)	22 (0.96)
〔肝臓・胆管系障害〕	〔 — 〕	〔11 (0.52)〕	〔11 (0.48)〕
AST(GOT)上昇	—	3 (0.14)	3 (0.13)
ALT(GPT)上昇	—	4 (0.19)	4 (0.17)
γ-GTP上昇	—	1 (0.05)	1 (0.04)
肝機能異常	—	2 (0.10)	2 (0.09)
肝機能障害	—	3 (0.14)	3 (0.13)
黄疸	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔代謝・栄養障害〕	〔 — 〕	〔2 (0.10)〕	〔2 (0.09)〕
ALP上昇	—	1 (0.05)	1 (0.04)
LDH上昇	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔心・血管障害(一般)〕	〔15 (8.11)〕	〔24 (1.14)〕	〔39 (1.70)〕
血圧上昇	15 (8.11)	24 (1.14)	39 (1.70)
〔心拍数・心リズム障害〕	〔2 (1.08)〕	〔12 (0.57)〕	〔14 (0.61)〕
頻脈	2 (1.08)	11 (0.52)	13 (0.57)
AVブロック	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔呼吸器系障害〕	〔 — 〕	〔1 (0.05)〕	〔1 (0.04)〕
過呼吸	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔赤血球障害〕	〔 — 〕	〔4 (0.19)〕	〔4 (0.17)〕
貧血	—	1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球減少	—	1 (0.05)	1 (0.04)
ハマトクリット値減少	—	1 (0.05)	1 (0.04)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.05)	1 (0.04)
〔泌尿器系障害〕	〔 — 〕	〔2 (0.10)〕	〔2 (0.09)〕
BUN上昇	—	2 (0.10)	2 (0.09)
〔一般的全身障害〕	〔3 (1.62)〕	〔12 (0.57)〕	〔15 (0.66)〕
胸痛	1 (0.54)	1 (0.05)	2 (0.09)
腹痛	2 (1.08)	8 (0.38)	10 (0.44)
体温上昇	—	1 (0.05)	1 (0.04)
疼痛	—	2 (0.10)	2 (0.09)

() 内は発現率 (%)

(社内集計)

背景別副作用発現率

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	
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	1054	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 + タラモナル	151	7	4.6	
	ペチジン塩酸塩	48	0	0	
	その他の麻薬	15	0	0	
	使用麻薬無	68	2	2.9	

※ASA：アメリカ麻酔学会

(使用成績調査結果：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。

<参考：日本で見られていない外国での副作用>

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

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^{9~12,21~23}。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(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

(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。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)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。

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。

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。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット 0.1・1・10 mg/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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

サル²⁴⁾及びヒト²⁵⁾を対象としたナロキソンの身体依存性試験が報告されているが、いずれも依存性は認められていない。

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。

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²⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

製剤：遮光

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 塩酸ナロキソン注射液「三共」	1984年10月23日	15900AMZ01053	1984年11月22日	1985年1月28日
販売名変更 ナロキソン塩酸塩静注0.2mg 「第一三共」	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01188	2009年9月25日 (販売名変更による)	—
製造販売承認承継	2021年12月1日	—	—	—
販売名変更 ナロキソン塩酸塩静注0.2mg 「AFP」	2009年6月26日	—	2021年12月10日	—

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1991年12月12日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11.再審査期間

6年（1984年10月23日～1990年10月22日：終了）

12.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ナロキソン塩酸塩静注 0.2mg「AFP」	2219402A1049	2219402A1049	103706704	620370604

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 橘 直矢ほか：麻酔 1983;32(1):43-52 (PMID: 6341652)
- 2) 釘宮豊城ほか：麻酔 1982;31(12):1365-1375 (PMID:7166792)
- 3) 川満富裕：お茶の水医学雑誌 1984;32(2):143-154
- 4) Martin,W.R.:Ann.Intern.Med. 1976;85(6):765-768 (PMID : 187095)
- 5) Blumberg,H. et al.:Fed.Proc. 1965;24: 676
- 6) McGilliard,K.L. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther. 1978;207(2):494-503 (PMID : 30841)
- 7) Kosterlitz,H.W. et al.:Brit.J.Pharmacol.Chemother. 1968;33(2):266-276 (PMID : 5664147)
- 8) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 1982;8(1):1-10
- 9) Smith,W.D.:Br.J.An aesth. 1976;48:1039-1044 (PMID : 999763)
- 10) Paddleford,R.R. et al.:J.Am.Vet.Med.Assoc. 1973;163(2):144-146 (PMID : 4717118)
- 11) 関 功ほか：薬学雑誌 1963;84(3):255-267
- 12) Takemori,A.E. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther. 1969;169:39-45 (PMID : 5804611)
- 13) Andersen,R. et al.:Acta anaesth. scand. 1976;20:255-258 (PMID : 961333)
- 14) Hasbrouck,J.D.:Anesth.Analg.Curr.Res. 1971;50(6):954-959 (PMID : 5166909)
- 15) Ngai,S.H. et al.:Anesthesiology 1976;44(5):398-401 (PMID : 1267205)
- 16) Weinstein,S.H. et al.:J.Pharm.Sci. 1973;62:1416-1419 (PMID : 4743082)
- 17) Fishman,J. et al.:Life Sci. 1975;17:1119-1126
- 18) Weinstein,S.H. et al.:J.Pharm.Sci. 1971;60(10):1567-1568 (PMID : 5129377)
- 19) Fujimoto JM,et al.:Proc Soc Exp Biolo Med.1970;133(1):317-319 (PMID : 5412354)
- 20) Fishman,J. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther. 1973;187(3):575-580 (PMID : 4588968)
- 21) Amir,S. et al.:Neuropharmacology 1979;18:171-173 (PMID : 431784)
- 22) Goldstein,A. et al.:Life Sci. 1975;17:927-932
- 23) Collier,H.O.J. et al.:Nature 1969;224:610-612 (PMID : 5388222)
- 24) Woods,J.H. et al.:Proceedings of 33rd Annual Scientific Meeting of Committee on Problems of Drug Dependence,16.Feb.1971,Toronto, Canada.
- 25) Jasinski,D.R. et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther. 1967;157(2):420-426 (PMID : 6039832)
- 26) 野村岳之ほか：実中研・前臨床研究報 1982;8:11-21

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ナロキソン塩酸塩製剤の主な販売国（又は地域）を以下の通り示す。

米国、英国、フランス、イタリア、オランダ、スイス、ロシア、カナダ、オーストラリア等

(Martindale 40th ed. 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (EVZIO- naloxone hydrochloride injection, solution kaleo, Inc., 2016年10月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>EVZIO is an opioid antagonist indicated for the emergency treatment of known or suspected opioid overdose, as manifested by respiratory and/or central nervous system depression in adults and pediatric patients.</p> <p>EVZIO is intended for immediate administration as emergency therapy in settings where opioids may be present.</p> <p>EVZIO is not a substitute for emergency medical care.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Instructions</p> <p>EVZIO is for intramuscular and subcutaneous use only.</p> <p>Because treatment of suspected opioid overdose must be performed by someone other than the patient, instruct the prescription recipient to inform those around them about the presence of EVZIO and the <i>Instructions for Use</i>.</p> <p>Instruct the patient or caregiver to read the <i>Instructions for Use</i> at the time they receive a prescription for EVZIO. Emphasize the following instructions to the patient or caregiver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seek emergency medical care immediately after use. Since the duration of action of most opioids exceeds that of naloxone hydrochloride and the suspected opioid overdose may occur outside of supervised medical settings, seek immediate emergency medical assistance, keep the patient under continued surveillance until emergency personnel arrive, and administer repeated doses of EVZIO as necessary. Always seek emergency medical assistance in the event of a suspected potentially life-threatening opioid emergency after administration of the first dose of EVZIO. • Additional doses of EVZIO may be required until emergency medical assistance becomes available. • Do not attempt to reuse EVZIO. Each EVZIO contains a single dose of naloxone. • Visually inspect EVZIO through the viewing window for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer unless the solution is clear and the glass container is undamaged. • EVZIO must be administered according to the printed instructions on the device label or the electronic voice instructions (EVZIO contains a speaker that provides voice instructions to guide the user through each step of the injection). If the EVZIO electronic voice instruction system does not operate

properly, EVZIO will still deliver the intended dose of naloxone hydrochloride when used according to the printed instructions on its label.

- Once the red safety guard is removed, EVZIO must be used immediately or disposed of properly.

Do not attempt to replace the red safety guard once it is removed.

Upon actuation, EVZIO automatically inserts the needle intramuscularly or subcutaneously, delivers the naloxone hydrochloride injection, and retracts the needle fully into its housing. Post injection, the black base locks in place, a red indicator appears in the viewing window, and electronic visual and audible instructions signal that EVZIO has delivered the intended dose of naloxone hydrochloride and instructs the user to seek emergency medical attention.

2.2 Dosing Information

Initial Dosing

Administer the initial dose of EVZIO to adult or pediatric patients intramuscularly or subcutaneously into the anterolateral aspect of the thigh, through clothing if necessary, and seek emergency medical assistance.

Administer EVZIO as quickly as possible because prolonged respiratory depression may result in damage to the central nervous system or death.

Repeat Dosing

The requirement for repeat doses of EVZIO depends upon the amount, type, and route of administration of the opioid being antagonized.

If the desired response is not obtained after 2 or 3 minutes, an additional dose of EVZIO may be administered. If there is still no response and additional doses are available, additional doses of EVZIO may be administered every 2 to 3 minutes until emergency medical assistance arrives. Additional supportive and/or resuscitative measures may be helpful while awaiting emergency medical assistance.

If the patient responds to EVZIO and relapses back into respiratory depression before emergency assistance arrives, an additional dose of EVZIO may be administered.

Reversal of respiratory depression by partial agonists or mixed agonist/antagonists, such as buprenorphine and pentazocine, may be incomplete and may require higher doses of naloxone hydrochloride or repeated administration of EVZIO.

Dosing in Adults and Pediatric Patients over Age One Year

Instruct patients or their caregivers to administer EVZIO according to the *Instructions for Use*, intramuscularly or subcutaneously.

Dosing in Pediatric Patients under Age One Year

	<p>In pediatric patients under the age of one year, the caregiver should pinch the thigh muscle while administering EVZIO. Carefully observe the administration site for signs of infection following injection and resolution of the opioid emergency.</p> <p>There may be clinical settings, particularly the postpartum period in neonates with known or suspected exposure to maternal opioid use, where it is preferable to avoid the abrupt precipitation of opioid withdrawal symptoms. In these settings, consider use of an alternative, naloxone product which can be titrated to effect and, where applicable, dosed according to weight [<i>see Use in Specific Populations(8.4)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Prenoxad 1mg/ml Solution for Injection in a pre-filled syringe, Martindale Pharma, an Ethypharm Group Company ,2018 年 2 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Prenoxad Injection is intended for emergency use in the home or other non-medical setting by appropriate individuals or in a health facility setting for the complete or partial reversal of respiratory depression induced by natural and synthetic opioids, including methadone, diamorphine (diacetylmorphine (INN)) and certain other opioids such as dextropropoxyphene and certain mixed agonist/antagonist analgesics: nalbuphine and pentazocine. For this reason Prenoxad Injection should be carried by persons at risk of such events. It may also be used for the diagnosis of suspected acute opioid overdose.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Prenoxad Injection may only be made available once the prescriber has assessed the suitability and competence of a client or representative to administer naloxone in the appropriate circumstances.</p> <p>Prenoxad Injection is for administration by intramuscular injection.</p> <p>Prenoxad Injection is administered as a part of a resuscitation intervention in suspected overdose casualties, where opioid drugs may be involved or suspected. It may need to be used in a non-medical setting. Therefore, the prescriber should take appropriate steps to ensure that the patient thoroughly understands the indications and use of Prenoxad Injection. The prescriber should review with the patient or any other person who might be in a position to administer Prenoxad Injection to a patient experiencing a suspected opioid overdose event.</p> <p>In patients where breathing does not appear to be normal</p> <p>In patients where breathing does not appear to be normal administration of Prenoxad Injection should be preceded by calling emergency services and requesting an ambulance. Following this, 30 chest compressions and if possible 2 rescue breaths (Basic Life Support SINGLE CYCLE) should be given; 0.4ml Prenoxad Injection solution should then be administered by intramuscular injection into the outer thigh muscle or muscles of the upper arm, through</p>

clothing if necessary. A further 3 cycles of chest compressions and rescue breaths should then be given followed by administration of 0.4ml Prenoxad Injection. Three cycles of chest compression and rescue breaths should take approximately 2 minutes. This should be repeated until an ambulance arrives or the patient begins breathing normally / regains consciousness. The patient when breathing normally or has regained consciousness should be placed in the recovery position (lying on their side, mouth open pointing towards the ground) and observed continuously.

In patients where breathing is normal but the patient is unrousable or suspected to be unconscious.

Patient should be placed in the recovery position (lying on their side, mouth open pointing towards the ground). 0.4ml Prenoxad Injection solution should be administered by intramuscular injection into the outer thigh muscle or muscles of the upper arm, through clothing if necessary, and an ambulance should be called, 0.4ml Prenoxad Injection solution should then be administered every 2-3 minutes and continued until the ambulance arrives and or the patient regains consciousness. The patient should be continuously observed but particularly their breathing. If there is a decrease in breathing it is important that 0.4ml Prenoxad Injection solution is given every 2-3 minutes.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Adults:

Opioid overdose (known or suspected)

Use by individuals in the community

400 micrograms or 0.4ml of Prenoxad Injection solution by intramuscular injection into the outer thigh or muscles of the upper arm as part of the resuscitation intervention. The dose of 0.4ml can be repeated every 2-3 minutes in subsequent resuscitation cycles until the contents of a syringe are used up.

N.B. The duration of action of certain opioids can outlast that of an IV bolus of Naloxone, e.g. dextropropoxyphene, dihydrocodeine and methadone. In situations where one of these opioids is known or suspected it is recommended that an infusion of Naloxone be used to produce sustained antagonism to the opioid without repeated injection.

Children

The Prenoxad Injection presentation is not intended to be used for children in the home setting other than by an appropriately trained healthcare professional. In the event of a child being given or taking an opioid inappropriately an ambulance should be called and resuscitation started if required.

Neonatal Use

Naloxone should only be used in Neonates under medical supervision.

Elderly

Use as for adults.

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>麻薬による呼吸抑制ならびに覚醒遅延の改善</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</p>
--

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類	B1 (NARCAN® INJECTION, Phebra Pty Ltd, 2020 年 7 月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (EVZIO- naloxone hydrochloride injection, solution kaleo, Inc., 2016 年 10 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>The limited available data on naloxone use in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk. However, there are risks to the fetus of the opioid-dependent mother with use of naloxone [see <i>Clinical Considerations</i>]. In animal reproduction studies, no embryotoxic or teratogenic effects were observed in mice and rats treated with naloxone hydrochloride during the period of organogenesis at doses equivalent to 4-times and 8-times, respectively, the dose of a 50 kg human given 10 mg [see <i>Data</i>].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><i>Clinical Considerations</i></p> <p><u>Fetal/Neonatal adverse reactions</u></p> <p>Naloxone hydrochloride crosses the placenta, and may precipitate withdrawal in the fetus as well as in the opioid-dependent mother [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>]. The fetus should be evaluated for signs of distress after</p>

	<p>EVZIO is used. Careful monitoring is needed until the fetus and mother are stabilized.</p> <p><i>Data</i></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>Naloxone hydrochloride was administered during organogenesis to mice and rats at doses 4-times and 8-times, respectively, the dose of 10 mg/day given to a 50 kg human (when based on body surface area or mg/m²). These studies demonstrated no embryotoxic or teratogenic effects due to naloxone hydrochloride.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>There is no information regarding the presence of naloxone in human milk, or the effects of naloxone on the breastfed infant or on milk production. Studies in nursing mothers have shown that naloxone does not affect prolactin or oxytocin hormone levels. Naloxone is minimally orally bioavailable. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVZIO and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVZIO or from the underlying maternal condition.</p>
<p>英国の SPC (Prenoxad 1mg/ml Solution for Injection in a pre-filled syringe, Martindale Pharma, an Ethypharm Group Company ,2018 年 2 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established. Evaluation of experimental animal studies does not indicate direct or indirect harmful effects with respect to the development of the embryo or foetus, the course of gestation and peri- and postnatal development. Prenoxad Injection should, like all drugs, be used with caution during pregnancy.</p> <p>In a pregnant woman who is known or suspected to be opioid-dependent, risk benefit must be considered before Prenoxad Injection is administered, since maternal dependence may be accompanied by foetal dependence. In this type of circumstance, the neonate should be monitored for respiratory rate and signs of opioid withdrawal.</p> <p>Use in Labour and Delivery</p> <p>Naloxone Injection may be administered to mothers during the second stage of labour to correct respiratory depression caused by opioids used to provide obstetrical analgesia.</p> <p>It is not known if Naloxone affects the duration of labour and/or delivery.</p> <p>Lactation</p> <p>It is not known whether Naloxone is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk caution should be exercised when Prenoxad Injection is administered to a nursing mother.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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にのみ投与すること。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。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。</p>

小児等に関する記載

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (EVZIO- naloxone hydrochloride injection, solution kaleo, Inc., 2016年10月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of EVZIO (for intramuscular and subcutaneous use) have been established in pediatric patients of all ages for the emergency treatment of known or suspected opioid overdose.</p> <p>Use of naloxone hydrochloride in all pediatric patients is supported by adult bioequivalence studies coupled with evidence from the safe and effective use of another naloxone hydrochloride injectable product. No pediatric studies were conducted for EVZIO.</p> <p>Absorption of naloxone hydrochloride following subcutaneous or intramuscular administration in pediatric patients may be erratic or delayed. Even when the opiate-intoxicated pediatric patient responds appropriately to naloxone hydrochloride injection, he/she must be carefully monitored for at least 24 hours as a relapse may occur as naloxone is metabolized.</p> <p>In opioid-dependent pediatric patients, (including neonates), administration of naloxone hydrochloride may result in an abrupt and complete reversal of opioid effects, precipitating an acute opioid withdrawal syndrome. There may be clinical settings, particularly the postpartum period in neonates with known or suspected exposure to maternal opioid use, where it is preferable to avoid the abrupt precipitation of opioid withdrawal symptoms. Unlike acute opioid withdrawal in adults, acute opioid withdrawal in neonates manifesting as seizures may be life-threatening if not recognized and properly treated. Other signs and symptoms in neonates may include excessive crying and hyperactive reflexes. In these settings where it may be preferable to avoid the abrupt precipitation of acute opioid withdrawal symptoms, consider use of an alternative, naloxone hydrochloride product that can be dosed according to weight and titrated to effect. <i>[see Warnings and Precautions (5.3)].</i></p> <p>In pediatric patients under the age of one year, the caregiver should pinch the thigh muscle while administering EVZIO. Carefully observe the administration site for evidence of residual needle parts, signs of infection, or both. <i>[see Dosing Information (2.2)].</i></p>

<p>英国の SPC (Prenoxad 1mg/ml Solution for Injection in a pre-filled syringe, Martindale Pharma, an Ethypharm Group Company ,2018 年 2 月)</p>	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration Children The Prenoxad Injection presentation is not intended to be used for children in the home setting other than by an appropriately trained healthcare professional. In the event of a child being given or taking an opioid inappropriately an ambulance should be called and resuscitation started if required.</p>
---	--

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 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。</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし