

日本標準商品分類番号
872219

貯法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
22100AMX01188	1985年1月

麻薬拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ナロキソン塩酸塩注射剤

ナロキソン塩酸塩静注0.2mg「第一三共」

NALOXONE HYDROCHLORIDE

INTRAVENOUS INJECTION "DAIICHI SANKYO"

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分		添加剤
	1アンプル中		
ナロキソン塩酸塩 静注0.2mg「第一三共」	ナロキソン塩酸塩(日局) 0.2mg		等張化剤、 pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
ナロキソン塩酸塩 静注0.2mg「第一三共」	無色澄明の液	3.0~4.5	0.9~1.1

4. 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

6. 用法及び用量

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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。

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 肺水腫(頻度不明)

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人9例にナロキソン塩酸塩0.4mg^{注)}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¹⁾(外国人データ)。

16.4 代謝

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、ナロキシ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^{2)、3)}(外国人データ)。

16.5 排泄

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⁴⁾(外国人データ)。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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⁵⁾。

(1) 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。

(2) 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。

17.1.2 国内臨床試験

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±26mLから500±29mL(52%増)、分時換気量は平均4.07±0.36Lから8.10±0.49L(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、PaCO₂は9%減少(46.8±0.9mmHg→42.6±0.7mmHg)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⁶⁾。

17.1.3 国内臨床試験

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⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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されている⁸⁾。

18.2 呼吸抑制に対する拮抗作用

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⁹⁾。ナロキシ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¹⁰⁾。

18.3 麻薬様アゴニスト作用の有無

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¹¹⁾。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¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ナロキソン塩酸塩(Naloxone Hydrochloride)

化学名：(5R,14S)-17-Allyl-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₁NO₄・HCl

分子量：363.84

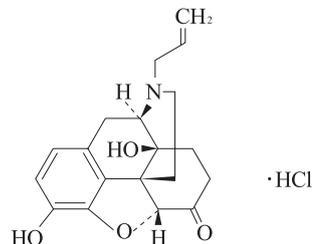
性状：白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

吸湿性である。

光によって着色する。

構造式：



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

22. 包装

(1mL) 10アンプル

23. 主要文献

- 1) Ngai SH, et al. : Anesthesiology 1976 ; 44(5) : 398-401
- 2) Fujimoto JM, et al. : Proc Soc Exp Biolo Med. 1970 ; 133(1) : 317-319
- 3) Weinstein SH, et al. : J Pharm Sci. 1971 ; 60(10) : 1567-1568
- 4) Fishman J, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1973 ; 187(3) : 575-580
- 5) 橘 直矢ほか：麻酔 1983 ; 32(1) : 43-52
- 6) 釘宮豊城ほか：麻酔 1982 ; 31(12) : 1365-1375
- 7) 川満富裕ほか：お茶の水医学雑誌 1984 ; 32(2) : 143-154
- 8) Martin WR. : Ann Intern Med. 1976 ; 85(6) : 765-768
- 9) Blumberg H, et al. : Fed Proc. 1965 ; 24 : 676
- 10) McGilliard KL, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1978 ; 207(2) : 494-503
- 11) Kosterlitz HW, et al. : Br J Pharmacol Chemother. 1968 ; 33(2) : 266-276
- 12) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 1982 ; 8(1) : 1-10

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

26.2 販売元

alfresa

アルフレッサ ファーマ株式会社

大阪市中央区石町二丁目2番9号