

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

モルヒネ系製剤

日本薬局方 モルヒネ塩酸塩水和物

モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末**MORPHINE HYDROCHLORIDE HYDRATE POWDER**

剤形	原末
製剤の規制区分	規制区分：毒薬、麻薬、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
規格・含量	日本薬局方モルヒネ塩酸塩水和物
一般名	和名：モルヒネ塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Morphine Hydrochloride Hydrate（JAN）
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：2008 年 10 月 15 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：1950 年 9 月 1 日 販売開始年月日：1924 年 1968 年 3 月 1 日（再発売）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

医薬品インタビューフォーム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. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	4
(1) 外観・性状.....	4
(2) 溶解性.....	4
(3) 吸湿性.....	4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4
(5) 酸塩基解離定数.....	4
(6) 分配係数.....	4
(7) その他の主な示性値.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	5
(1) 剤形の区別.....	5
(2) 製剤の外観及び性状.....	5
(3) 識別コード.....	5
(4) 製剤の物性.....	5
(5) その他.....	5
2. 製剤の組成.....	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	5
(2) 電解質等の濃度.....	5
(3) 熱量.....	5

3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
(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	6
(2) 包装	6
(3) 予備容量	6
(4) 容器の材質	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
(1) 用法及び用量の解説	7
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	8
(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 臨床薬理試験	8
(3) 用量反応探索試験	8
(4) 検証的試験	8
(5) 患者・病態別試験	8
(6) 治療的使用	8
(7) その他	8
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
(1) 作用部位・作用機序	9
(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(3) 作用発現時間・持続時間	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	11
(1) 治療上有効な血中濃度	11
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 中毒域	12
(4) 食事・併用薬の影響	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12
(3) 消失速度定数	12
(4) クリアランス	13

(5) 分布容積.....	13
(6) その他.....	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	13
(1) 解析方法.....	13
(2) パラメータ変動要因.....	13
4. 吸収.....	13
5. 分布.....	13
(1) 血液－脳関門通過性.....	13
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	14
(3) 乳汁への移行性.....	15
(4) 髄液への移行性.....	16
(5) その他の組織への移行性.....	17
(6) 血漿蛋白結合率.....	17
6. 代謝.....	18
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	18
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	18
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	18
7. 排泄.....	19
8. トランスポーターに関する情報.....	20
9. 透析等による除去率.....	20
10. 特定の背景を有する患者.....	21
11. その他.....	23

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.....	24
2. 禁忌内容とその理由.....	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	24
5. 重要な基本的注意とその理由.....	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	25
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	25
(2) 腎機能障害患者.....	25
(3) 肝機能障害患者.....	26
(4) 生殖能を有する者.....	26
(5) 妊婦.....	26
(6) 授乳婦.....	26
(7) 小児等.....	26
(8) 高齢者.....	26
7. 相互作用.....	27
(1) 併用禁忌とその理由.....	27
(2) 併用注意とその理由.....	27
8. 副作用.....	28
(1) 重大な副作用と初期症状.....	28
(2) その他の副作用.....	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	28
10. 過量投与.....	29
11. 適用上の注意.....	29

12. その他の注意	29
(1) 臨床使用に基づく情報	29
(2) 非臨床試験に基づく情報	29
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 安全性薬理試験	30
(3) その他の薬理試験	31
2. 毒性試験	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 遺伝毒性試験	31
(4) がん原性試験	31
(5) 生殖発生毒性試験	31
(6) 局所刺激性試験	31
(7) その他の特殊毒性	32
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	33
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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I. 文献	
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	36
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
X III. 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	38
(1) 粉砕	38
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
2. その他の関連資料	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モルヒネは、一般に 1805 年ドイツの薬剤師 Sertüner F.W.により、初めてあへんから抽出単離されたと言われている。その後、1925 年 Gulland J.M., Robinson R.がその構造式を提案し、1952 年米国の Gates M.らによって全合成が成功し、その構造が確定した。

本品は種々の薬理作用を有し、特に、鎮痛作用については古くより痛みの軽減を期待して利用されてきた。当社では 1924 年よりモルヒネ塩酸塩水和物を発売し、その後、販売を一時中断したが、1968 年再開した。

また、販売名をモルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末に変更して承認された（2008 年 10 月）。

2. 製品の治療学的特性

- (1) オピオイド受容体を介して作用を示し、意識や運動系及び痛み以外の知覚に影響を及ぼさない量で痛覚を選択的に抑制する。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 延髄の咳中枢を抑制することにより、鎮咳作用を示す。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (3) 末梢では消化管に作用し、胃・腸管運動の抑制、胃液、胆汁、膵液分泌の減少、肛門括約筋の緊張を高め、強い止瀉作用を示す。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (4) 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静、激しい咳嗽発作における鎮咳、激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制に対し有効性が認められている。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

- (5) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない（再審査対象外）。

なお、重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、麻酔性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれることが報告されている。

（「V. 5. (6) 治療的使用」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照）

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	有無
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
保険適用上の留意事項通知	無

(2024 年 11 月時点)

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

モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末

(2) 洋名

MORPHINE HYDROCHLORIDE HYDRATE POWDER

(3) 名称の由来

日本薬局方による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

モルヒネ塩酸塩水和物（JAN）

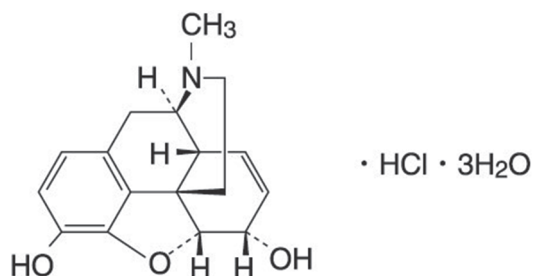
(2) 洋名（命名法）

Morphine Hydrochloride Hydrate（JAN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

分子量：375.84

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-17-methyl-7,8-didehydromorphinan-3,6-diol monohydrochloride trihydrate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：塩酸モルヒネ、モルヒネ塩酸塩

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は光によって徐々に黄褐色を帯びる¹⁾。

(2) 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくい¹⁾。

■本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量²⁾

溶媒	必要量	溶媒	必要量
ギ酸	約 1.5mL	エタノール (95)	52mL
水	17.5mL	温エタノール (95) (60℃)	6mL
水 (熱湯)	0.5mL	メタノール	約 80mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 200℃ (分解)³⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.0、9.0 (20℃) (モルヒネ)³⁾

(6) 分配係数

LogP (octanol/pH7.4)：-0.1 (モルヒネ)³⁾

LogP [octanol/phosphate buffer、pH7.4 (21℃)]：-0.06 (モルヒネ)⁴⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-111 ～ -116° (脱水物に換算したもの 0.5g、水、25mL、100mm)¹⁾

pH：本品 0.10g に水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

水溶液としての安定な pH 域：酸性領域 (pH2.5～5.0) では比較的安定であるが、中性又はアルカリ領域では室温で急速に分解し、沈殿の原因となる³⁾。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」確認試験による。

定量法

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

原末

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末
性状	白色の結晶又は結晶性の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

規格：本品は定量するとき、換算した脱水和物に対し、モルヒネ塩酸塩 ($C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$: 321.80) 98.0～102.0%を含む。

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	モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末
有効成分	1g 中 モルヒネ塩酸塩水和物 1g
添加剤	該当しない

(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. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な混在物としてはコデイン、ジヒドロコデイン、テバインなどが予想される²⁾。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	茶色ガラス瓶	60 ヶ月	変化なし

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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）

アルカリ、臭化物、ヨウ化物、過マンガン酸カリウム、タンニン酸、及び重金属塩とは配合禁忌である。また、アミノフィリン、バルビツール酸及びフェニトインのナトリウム塩、アシクロビルナトリウム、ペチジン塩酸塩、フロセミドと沈殿を生じる²⁾。

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

該当資料なし

(2) 包装

瓶 5g

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

ガラス瓶、ポリプロピレンキャップ、紙箱

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

4. 効能又は効果

- 激しい疼痛時における鎮痛・鎮静
- 激しい咳嗽発作における鎮咳
- 激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、1回 5～10mg、1日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(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

該当資料なし

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（再審査対象外）

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

該当資料なし

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

アヘンアルカロイド、合成麻薬性鎮痛剤 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オピオイド受容体のうち、主として μ 受容体に作用して、中枢神経及び消化器系に対する作用を現すが、 δ 及び κ 受容体に対する親和性も有する²⁾。中枢神経系に対しては、鎮痛、麻酔、多幸感、鎮咳、呼吸抑制などの中枢抑制作用と、嘔吐、縮瞳、痙攣などの中枢興奮作用を示す。鎮痛薬としての特徴は、少量で意識の消失なしに痛みを抑制することである。鎮痛作用の機序は次のように考えられている。

脳内には下行性の痛覚制御経路があり、モルヒネはその経路を賦活することにより、脊髄後角における痛覚情報の伝達を抑制すると考えられている。鎮咳作用は咳中枢の抑制に、呼吸抑制作用は呼吸中枢の抑制に由来する。末梢作用としては、胃・腸管運動の抑制、胃液、胆汁、膵液分泌の抑制を示し、肛門括約筋の緊張を高めるので、強い止瀉作用を示す²⁾。

モルヒネは脊髄後角に存在する μ 受容体に作用して侵害刺激伝達を直接抑制し、更に脳の μ 受容体を介して中脳・延髄からの下行性の抑制系を活性化する。この直接的及び間接的な抑制作用により鎮痛作用を発現する⁵⁾。

中枢神経系

本剤の中枢神経抑制作用は、大脳皮質に始まり、順次下降して延髄・脊髄に及ぶ。

人体では、5～10mg で運動中枢、意識、知覚に影響することなく痛覚の感受性を減じ、鎮痛の目的に用いられる。また、呼吸・咳嗽中枢を抑制し、呼吸鎮静作用、鎮咳作用をあらわす。

増量に従い、発揚状態から催眠作用があらわれ、もうろう状態に至り、1回 30mg で深い睡眠に陥る。この経過中に延髄の嘔吐中枢を刺激して嘔気、嘔吐を起こすことがある。

消化器系

胃腸管の運動を低下させ、止瀉作用をあらわす。また、膵液や腸液等消化液の分泌を減少させる。

循環器系

薬用量では心拍数、血圧に殆ど影響がないか、あっても軽度である。大量では血圧下降があらわれる。

その他

体温調節中枢の抑制作用、瞳孔縮小作用、汗腺を除く外分泌腺の分泌抑制作用等を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用（ラット、マウス）

モルヒネの鎮痛作用は、ラットでコデインの 4.2 倍、ペチジンの 2.9 倍、マウスでコデインの 25 倍、ペチジンの 11 倍の効力を示した⁶⁾。

■鎮痛効果

薬物名	モルヒネとの効力比 [※]	
	Radiant heat 法（ラット皮下注）	Writhing 法（マウス皮下注）
モルヒネ	1	1
コデイン	0.24	0.04
ペチジン	0.35	0.09

※：塩基の値に換算して、モルヒネの効力を 1 とした場合の効力比

2) 鎮咳作用（イヌ、ネコ）

モルヒネの鎮咳作用は、静注による咳嗽犬法及び咳嗽猫法での 50% 鎮咳用量で比較すると、コデインの 8～9 倍、ペチジンの 9～10 倍で、オキシコドンとほぼ同程度であった⁷⁾。

■鎮咳効果

薬物名 ^{※1}	50% 鎮咳用量 (mg/kg)			
	咳嗽犬法	モルヒネとの効力比 ^{※2}	咳嗽猫法	モルヒネとの効力比 ^{※2}
モルヒネ	0.41	1	0.25	1
コデイン	3.76	0.12	2.53	0.11
ジヒドロコデイン	2.52	0.16	2.10	0.12
ペチジン	3.29	0.11	2.12	0.10
オキシコドン	0.32	1.14	0.26	0.90

※1：モルヒネ、ペチジン、オキシコドンは塩酸塩、コデイン、ジヒドロコデインはリン酸塩を使用した。

※2：塩基の値に換算して、モルヒネの効力を 1 とした場合の効力比

3) 腸管運動抑制作用（ウサギ）

モルヒネの腸管運動抑制作用はコデインの 2.7 倍、ジヒドロコデインとほぼ同程度であった⁸⁾⁹⁾。

■腸管運動抑制作用

薬物名 ^{※1}	動物数	最小有効量 (mg/kg) ^{※2}
モルヒネ ⁸⁾	10	6.0
コデイン ⁸⁾	10	16.0
ジヒドロコデイン ⁹⁾	10	5.8

※1：モルヒネ、コデインは塩酸塩、ジヒドロコデインは酒石酸塩を使用した。

※2：ウサギに薬剤を皮下注射し、3 時間後までの糞便排泄量の減少度より測定し、塩基の値に換算して算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

[外国人データ]

癌患者において鎮痛効果を満足させる血中濃度の幅：16～364ng/mL¹⁰⁾

[外国人データ]

術後患者において鎮痛効果を満足させる有効血中濃度：40ng/mL¹¹⁾

[外国人データ]

手術中において鎮痛効果を満足させる有効血中濃度（小児）：64.5±9.1ng/mL¹²⁾

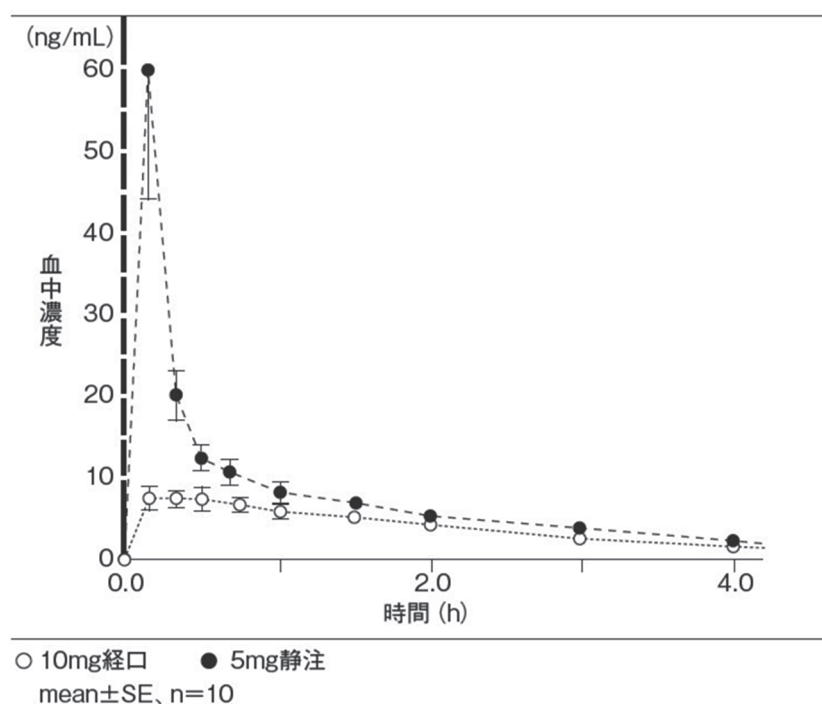
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人での検討

[外国人データ]

健康成人 10 例（年齢：18～65 歳、平均体重 75kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物 10mg を水溶液として経口投与あるいは 5mg を静脈内投与したとき、モルヒネの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹³⁾。

■モルヒネの血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2 α} (min)	t _{1/2 β} (min)	AUC (ng·h/mL)
経口投与 (10mg)	15±7	9.3±4.3	—	—	21±6
静脈内投与 (5mg)	—	60±48	5.2±1.9	103±18	54±27

mean±SD

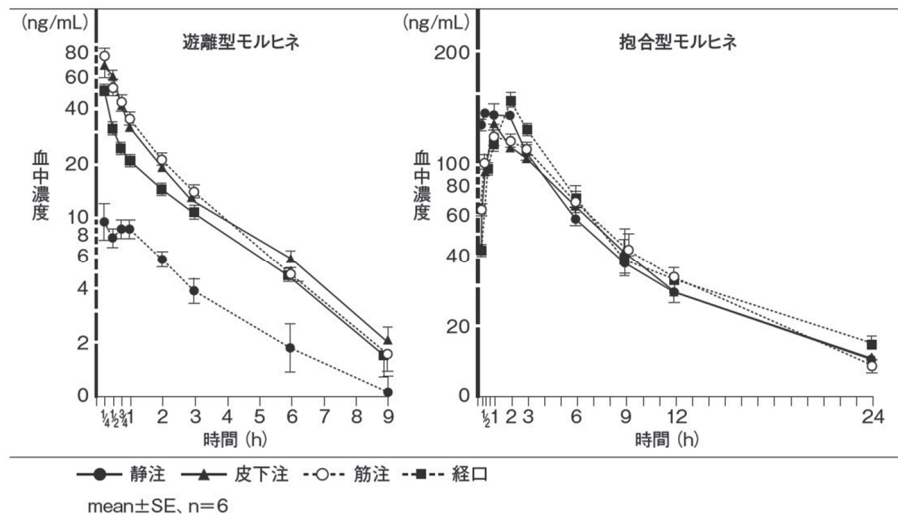
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1回 5～10mg、1日 15mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[外国人データ]

健康成人 6 例（年齢：34～60 歳）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物 10mg を経口、静脈内、皮下、筋肉内投与したとき、遊離型モルヒネ、抱合型モルヒネの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁴⁾。

■健康成人にモルヒネ硫酸塩水和物を経口及び静脈内、皮下、筋肉内投与した時の血中濃度



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 中毒域

[外国人データ]

モルヒネによる中毒死 28 例の死亡時の血中濃度は 0.1～2μg/mL、平均値で 0.9μg/mL であった¹⁵⁾。

(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

各種進行癌患者 7 例にモルヒネ塩酸塩水和物 4mg を静脈内投与したときの消失速度定数は $0.052 \pm 0.052 \text{ min}^{-1}$ であった (mean ± SD)¹⁶⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) クリアランス

健康成人 6 例（年齢：20～40 歳、体重：49.2～102.1kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物 5mg を静注、皮下注、皮下より 4 時間で持続注入して、体重 70kg につき 10mg を投与した場合に換算したみかけのクリアランスは静注で $1584 \pm 408 \text{ mL/min}$ 、皮下注で $1385 \pm 259 \text{ mL/min}$ 、皮下持続注入で $2125 \pm 860 \text{ mL/min}$ であった（mean $\pm$ SD）¹⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) 分布容積

健康成人 6 例（年齢：20～40 歳、体重：49.2～102.1kg）を対象に、モルヒネ硫酸塩水和物 5mg を静注、皮下注、皮下より 4 時間で持続注入して、体重 70kg につき 10mg を投与した場合に換算したみかけの分布容積は静注で $276 \pm 72 \text{ L}$ 、皮下注で $248 \pm 74 \text{ L}$ 、皮下持続注入で $406 \pm 229 \text{ L}$ であった（mean $\pm$ SD）¹⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(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

経口投与によって消化管から容易に吸収される²⁾。

バイオアベイラビリティ

[外国人データ]

健康成人 6 例にモルヒネ硫酸塩水和物 10mg を静脈内投与あるいは経口投与したとき、AUC からみたバイオアベイラビリティは $23.8 \pm 4.9\%$ であった（mean $\pm$ SD）¹⁸⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

[外国人データ]

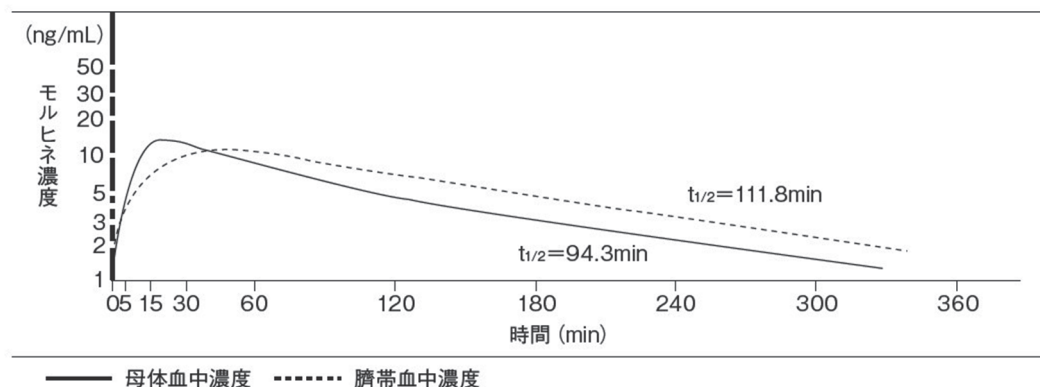
脳腫瘍にて手術する患者 7 例にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg を 10 分間で静脈内に注入したときの脳内モルヒネ濃度は、損傷の少ない部分で血清の 0.64 ± 0.25 倍、損傷の多い部分で血清の 0.78 ± 0.28 倍であった（mean $\pm$ SD）¹⁹⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(2) 血液－胎盤関門通過性

無痛分娩 50 例にモルヒネ塩酸塩水和物 2mg を硬膜外投与したときの分娩時臍帯血中濃度は、注入 5 分後 $3.0 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ 、15 分後 $7.5 \pm 1.9 \text{ ng/mL}$ 、30 分後 $10.5 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$ 、45 分後にピークに達し、 $12.8 \pm 3.4 \text{ ng/mL}$ となり、以後緩徐に減少した (mean $\pm$ SD) ²⁰⁾。

■分娩時の臍帯血濃度の推移



[外国人データ]

妊婦 5 例にモルヒネ 0.13~0.20mg/kg を静脈内投与したときの母体と胎児の血漿中モルヒネ濃度、morphine-3-glucuronide (M3G) 濃度は下記のとおりであった ²¹⁾。

■母体と胎児の血漿中モルヒネ濃度、M3G 濃度

患者	妊娠週	投与量 (mg)	胎児モルヒネ濃度/母体モルヒネ濃度 (ng/mL/ng/mL)	Ratio	胎児 M3G 濃度/母体 M3G 濃度 (ng/mL/ng/mL)	Ratio
1	28	10*	23/27	0.9	72/190	0.4
	30	8			62/160	0.4
	32	10	25/13	1.9	69/200	0.3
2	32	10	26/5	5.2	56/105	0.5
	34	10	8/13	0.6	300/280	1.1
3	26	10	20/24	0.8	61/190	0.3
	27	10	<4/<4		30/80	0.4
	29	10	18/18	1.0	75/150	0.5
	30	10	18/16	1.1	86/170	0.5
	32	10	14/16	0.9	83/170	0.5
4	27	10	23/12	1.9	84/140	0.6
	28	10	30/36	0.8	<0.3/150	<0.002
	31	10	70/73	1.0	<0.3/<0.3	
5	27	10	11/11	1.0	36/200	0.2

*：筋肉内投与

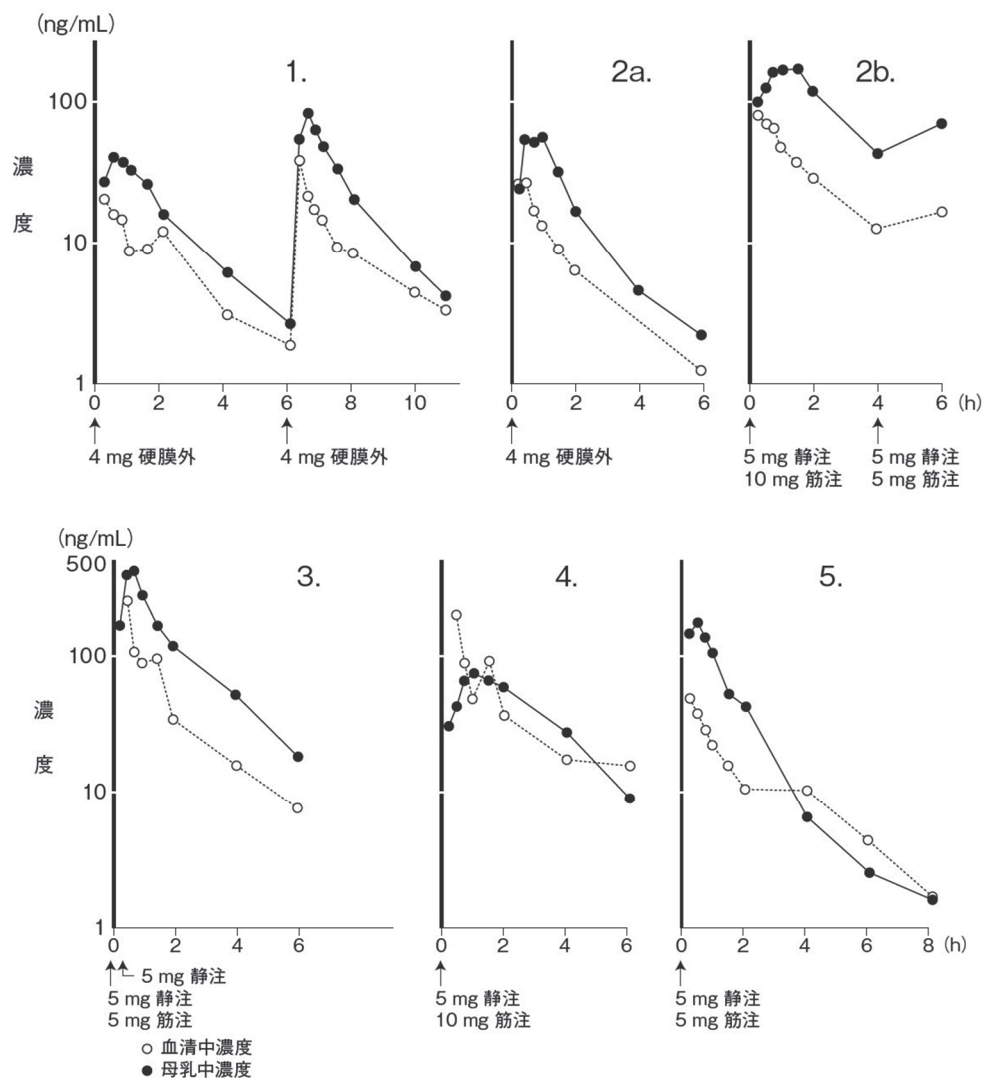
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5~10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 乳汁への移行性

[外国人データ]

授乳婦 5 例にモルヒネを硬膜外、静注、筋注したときの血漿と母乳中濃度は下記のとおりであった²²⁾。

■血漿中、母乳中のモルヒネ濃度の推移

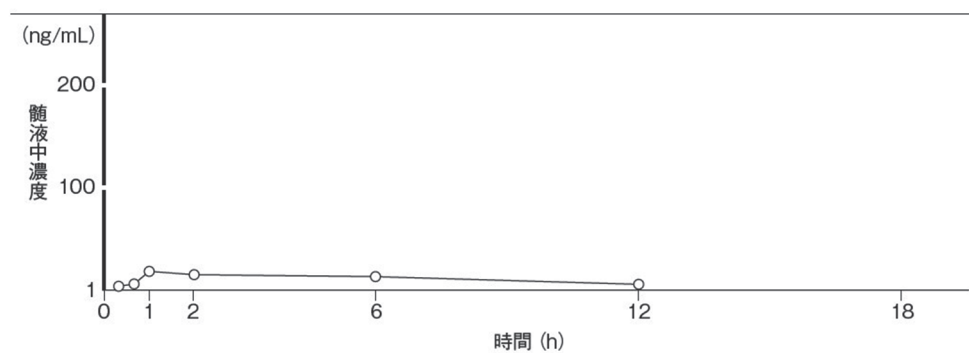


注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1回 5～10mg、1日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 髄液への移行性

成人手術患者 1 例にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg を筋肉内投与したときの髄液中モルヒネ濃度は低く、定量限界に近かった²³⁾。

■ 髄液中モルヒネ濃度の推移



[外国人データ]

成人手術患者で連続して髄液を採取できた 3 例に、モルヒネ 10mg を筋肉内投与したときの髄液中モルヒネ濃度は、投与 1.8～3 時間後で 0～8.9ng/mL、そのときの血漿中濃度は 9.2～12ng/mL であった²⁴⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) その他の組織への移行性

[外国人データ]

モルヒネによる中毒死28例の死亡時の剖検で、検討した肝臓(平均3.2 μ g/g)、腎臓(平均2.6 μ g/g)、脳(平均0.9 μ g/g)及び胆汁(平均32 μ g/mL)に移行が認められた¹⁵⁾。また、司法解剖を行った5例についての結果では、検討した肝臓、腎臓、脾臓、胆汁及び涙液等で移行が認められた²⁵⁾。

(参考) [イヌ]

イヌにモルヒネ硫酸塩水和物30mg/kgを静脈内あるいは皮下に投与したときの組織移行性は、腎臓、脾臓、肺等で高濃度であった²⁶⁾。

■イヌ (Non-tolerant dog[※]) に静脈内投与したときの組織内濃度 (μ g/g or mL)

組織	90分後		4時間後	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型
胆汁	7	710	10	1100
腎臓	68	483	9	18
脾臓	77	13	7	<5
肺	30	34	5	10
肝臓	5	50	<1	<6
心筋	14	22	<3	<7
骨格筋	27	20	7	<3
血液	5	25	<5	<8

■イヌに皮下投与したときの組織内濃度 (μ g/g or mL)

組織	90分後				4時間後			
	Non-tolerant dog [※]		Tolerant dog ^{※※}		Non-tolerant dog [※]		Tolerant dog ^{※※}	
	遊離型	結合型	遊離型	結合型	遊離型	結合型	遊離型	結合型
胆汁	340	2300	52	4300	27	3500	29	7300
腎臓	25	68	55	32	12	19	15	37
脾臓	20	<2	33	<2	9	<2	10	<2
肺	12	<6	20	<5	5	<2	12	<2
肝臓	<4	42	11	40	<3	17	8	21
心筋	6	<3	8	<4			6	<7
骨格筋	5	<4	10	<2			<2	<4
膵臓	25	<2	32	<4	7	<2	6	<4
副腎	10	<2	19	<2	6	<3	8	<2
空腸	7	<3	14	<2			6	24
結腸	8	<4	32	<2			9	<2
脳	<3	<2	6	<2			5	<2
血液	<2	<2	<4	<8			<2	<6

※ : モルヒネ硫酸塩水和物30mg/kgを静脈内投与又は皮下投与した後剖検し、組織を採取した。

※※ : モルヒネ硫酸塩水和物15mg/kgを8週間かけて150mg/kgまで増量し皮下投与した後、30mg/kgを皮下投与後剖検し、組織を採取した。

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

健康成人2例に対する血漿蛋白結合率は、33.6～35.6%であった²⁷⁾。

(参考) [in vitro]

健康成人5例に対する血漿蛋白結合率は、35.1 $\pm$ 1.8%であった。一方、尿毒症患者(30.5 $\pm$ 3.8%)、肝・腎障害患者(19.6 $\pm$ 1.2%)、肝障害患者(25.0%[※])では低下した(mean $\pm$ SD、※2例平均)²⁸⁾。

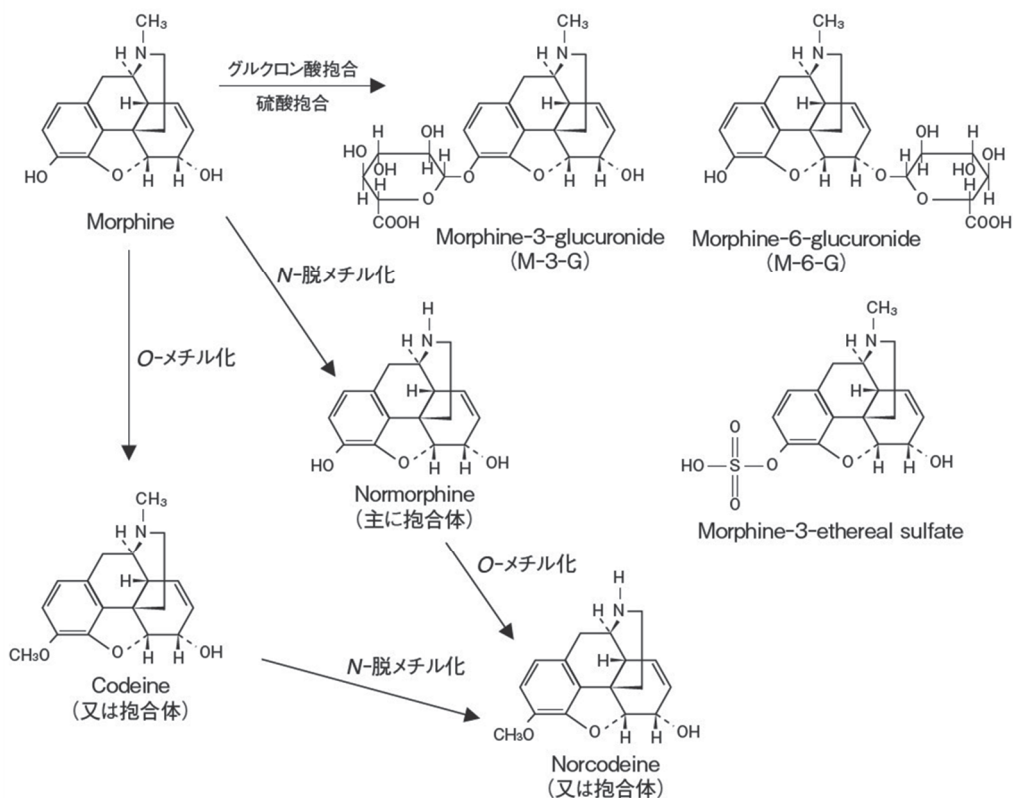
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[外国人データ]

大部分は肝臓で 3 位及び 6 位の OH がグルクロン酸抱合されて、モルヒネ-3-グルクロナイド及びモルヒネ-6-グルクロナイドとなり、排泄される。一部は *N*-脱メチル化又は *O*-メチル化されて、ノルモルヒネやコデインになる²⁹⁾。

■ヒトにおけるモルヒネの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(参考) [*in vitro*]

モルヒネの *N*-脱メチル化には CYP3A4 が約 60%、CYP2AC が約 30% 関与している³⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

[外国人データ]

肝初回通過効果が大きいいため経口投与時のバイオアベイラビリティの低い薬物として記載されている³¹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物モルヒネ-6-グルクロナイドは薬理活性がある。また、normorphine (*N*-脱メチル体)、codeine、morphine etheral sulphate などの代謝物にも活性が認められている²⁾。

活性代謝物の速度論的パラメータ

[外国人データ]

腎機能正常患者 1 例 (C_{cr} 84mL/min) あるいは腎機能障害患者 1 例 (C_{cr} 19mL/min) にモルヒネ-6-グルクロナイド 1mg/70kg を静脈内投与したときの薬物速度論的パラメータは下記のとおりであった³²⁾。

■速度論的パラメータ

パラメータ	$t_{1/2}$ (h)	V_d (L)	CL (mL/min)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol · h/L)
腎機能正常患者	1.9	14.7	89	370
腎機能障害患者	7.4	16.4	26	1319

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

7. 排泄

排泄部位

投与 24 時間後までに約 90% が尿中に排泄される。しかし 7～10% は糞便中にも認められる²⁾。

排泄率

疼痛を訴える癌患者 10 例にモルヒネ硫酸塩徐放錠を内服あるいはモルヒネ塩酸塩注射液を持続点滴静注したときの投与 24 時間後の尿中排泄率は、遊離型モルヒネで $2.8 \pm 1.8\%$ 、モルヒネ-3-グルクロナイドで $56.4 \pm 15.5\%$ 、モルヒネ-6-グルクロナイドで $17.9 \pm 4.9\%$ と、投与法による差はみられなかった (mean $\pm$ SD)³³⁾。

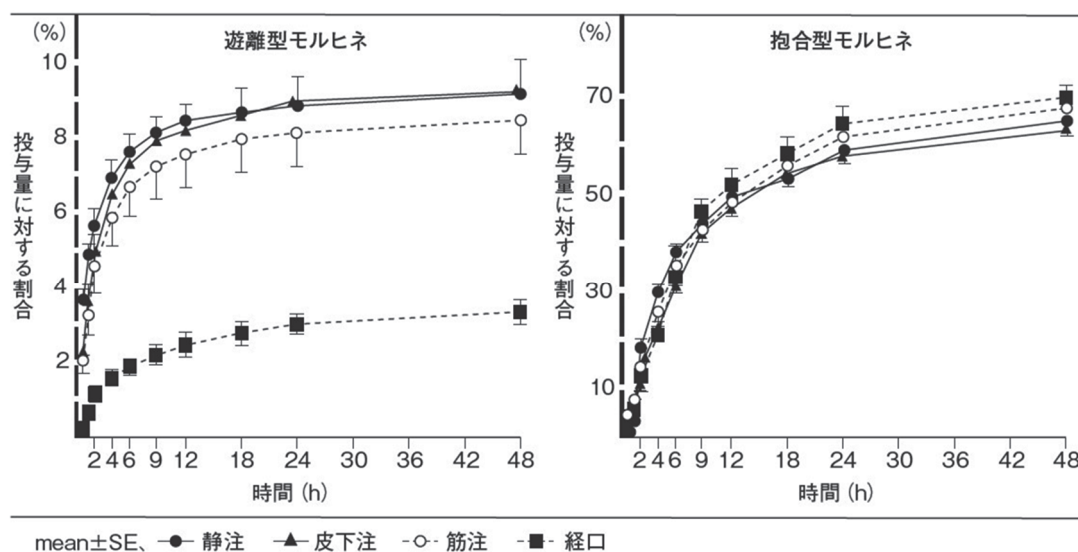
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

排泄速度

[外国人データ]

健康成人 6 例にモルヒネ硫酸塩水和物 10mg を静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与あるいは経口投与したときの累積尿中排泄率は下記のとおりであった¹⁴⁾。

■累積尿中排泄率



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

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

腹膜透析

[外国人データ]

腹膜透析患者 10 例にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg を 100mL の生理食塩水に溶かし、10 分以上かけて静脈内に投与したとき、モルヒネ、morphine-3-glucuronide (M3G)、morphine-6-glucuronide (M6G) の腎クリアランス、腹膜透析クリアランスは極めて低かった³⁴⁾。

■腎、腹膜透析時のクリアランス

	例数	モルヒネ	M3G	M6G
CL _{CAPD} (mL/min)	10	4.1±1.4	3.2±0.7	3.0±0.8
CL _R (mL/min)	6	3.0±2.5	3.6±2.2	3.9±2.2

mean±SD

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

血液透析

[外国人データ]

モルヒネの点滴静注を受けている 4 例の腎不全患者に、継続的に Amicon Diafilter を用いた血液ろ過と必要に応じ間欠的に血液透析を併用した患者での除去率は、血液ろ過と血液透析を併用した場合 75% (47～100%)、血液透析のみ場合は 48% (24～84%) であった³⁵⁾。

[外国人データ]

モルヒネ硫酸塩水和物投与を受けている 2 例に対する血液透析による除去率は 23%、51% であった³⁶⁾。

[外国人データ]

慢性的にモルヒネ投与を受けている透析患者 5 例では、血液透析により、モルヒネ-3-グルクロナイド、モルヒネ-6-グルクロナイドをそれぞれ 47.3±7.8%、40.0±8.1% が除去された (mean±SD)³⁷⁾。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

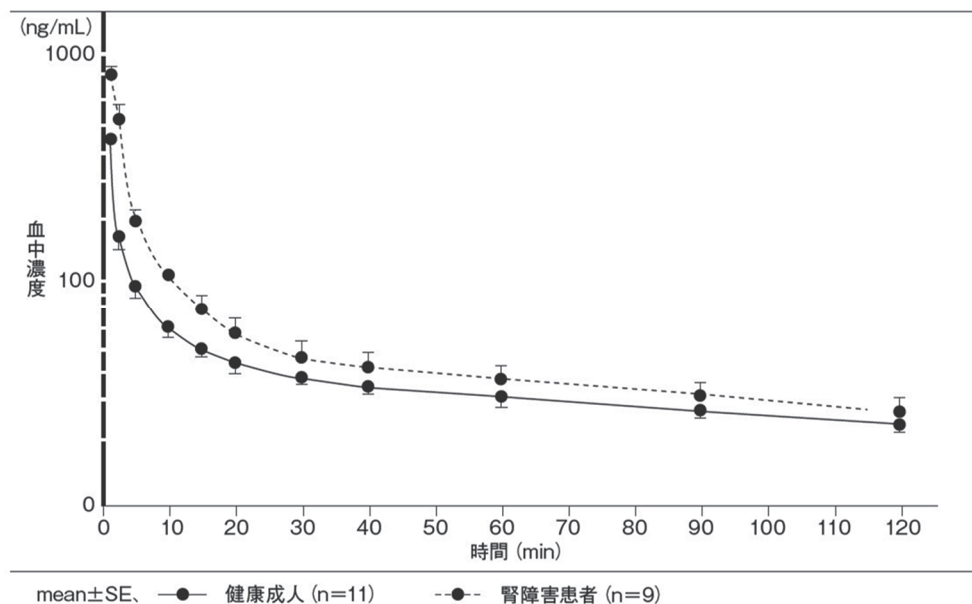
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者での検討

[外国人データ]

健康成人 11 例（年齢：24～40 歳、体重：47～85kg）あるいは慢性腎障害患者 9 例（年齢：22～55 歳、体重：38～83kg）にモルヒネ硫酸塩水和物 0.125mg/kg を静注したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった³⁸⁾。

■未変化体の血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	$t_{1/2} \alpha$ (min)	$t_{1/2} \beta$ (min)	$t_{1/2} \gamma$ (min)	CL (mL/min·kg)
健康成人	0.47 (0.15 - 1.01)	5.60 (3.5 - 9.4)	209.60 (100.6 - 442.4)	11.50 (7.7 - 17.4)
腎機能障害患者	1.07 (0.33 - 1.69) *	6.90 (2.1 - 14.3)	190.60 (61.1 - 395.8)	10.30 (5.3 - 20.4)

mean (範囲)、* : $p < 0.02$ (健康成人との比較、Wilcoxon rank sum test)

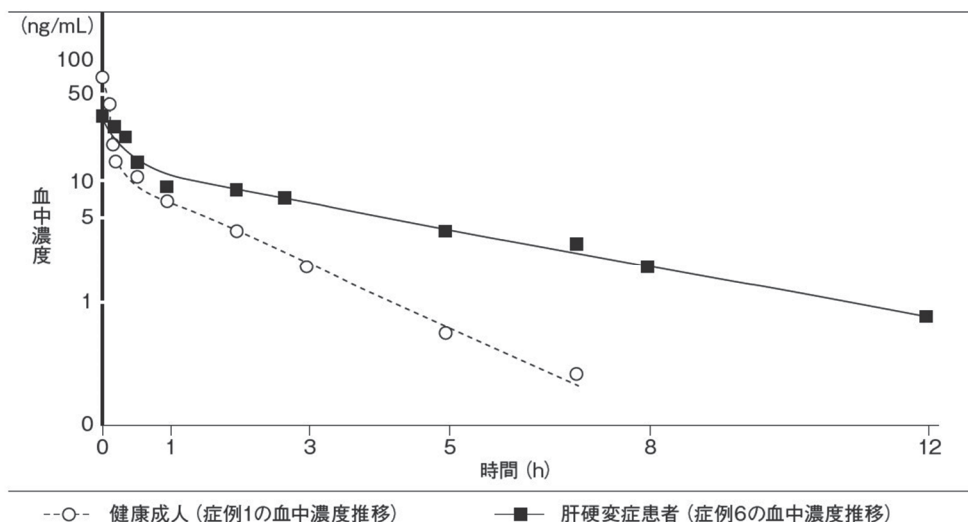
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(2) 肝機能障害患者での検討

[外国人データ]

健康成人 6 例（年齢：56±9 歳、体重：68±19kg）あるいはアルコール性肝硬変患者 8 例（年齢：64±6 歳、体重：71±14kg）を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物 0.1mg/kg を静脈内投与したとき、未変化体の血中濃度は、肝硬変患者で高く、 $t_{1/2}$ は有意に延長し、AUC は有意に増加した³⁹⁾。

■未変化体の血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

	AUC (ng・min/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	CL (mL/min・kg)
健康成人	2484±937	4.4±1.9	111±32	33.5±9
肝硬変患者	4028±1475*	11.6±4.5**	201±39**	21±7.5*

mean±SD、*：p<0.05、**：p<0.01（健康成人との比較、Mann-Whitney U-test）

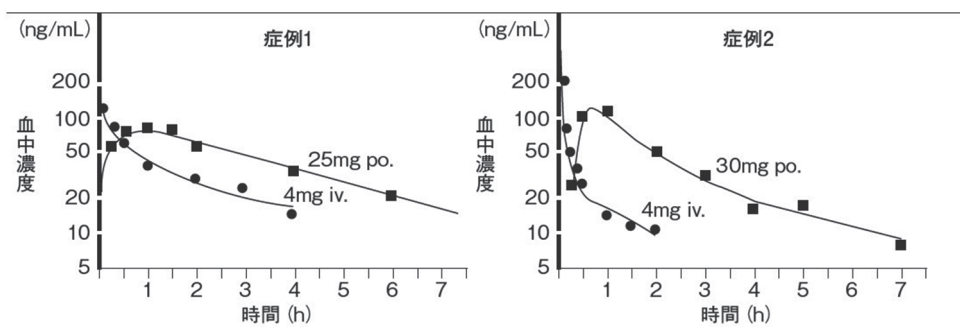
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 癌患者での検討

[外国人データ]

各種進行癌患者 7 例（年齢：49～76 歳、平均体重 59kg）を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物 20～30mg を水溶液として経口投与したとき、血中濃度は、投与 10～120 分後に 37.8～112ng/mL に達し、 $t_{1/2\beta}$ は 204±116 分（mean±SD）であった¹⁶⁾。

■血中濃度の推移



モルヒネ投与により癌疼痛がコントロールされている患者 5 例(年齢:41～65 歳、平均体重 53kg)を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物 10mg を 4 時間毎に 1 日 5～6 回経口投与したときの定常状態でのモルヒネ未変化体、活性代謝物モルヒネ-6-グルクナイド (M-6-G) のパラメータは下記のとおりであった⁴⁰⁾。

■薬物動態パラメータ

	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)
モルヒネ	0.5±0.2	19.5±8.1	0.12±0.07	53.6±14.7
M-6-G	1.1±0.4	85.2±21.3	0.56±0.62	307.7±111.8

mean±SD、n=5

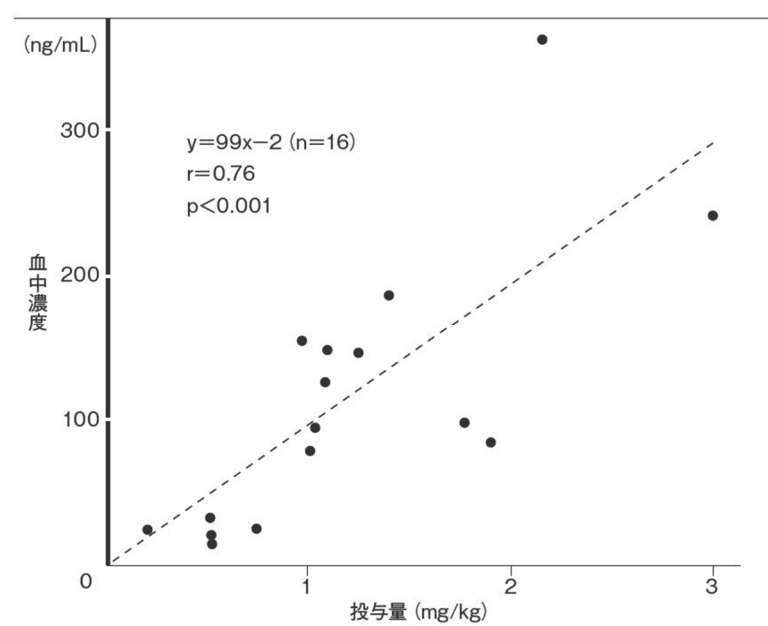
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 血中濃度と投与量の関係

[外国人データ]

疼痛を訴える癌患者 16 例を対象に、モルヒネ塩酸塩水和物 20～125mg を 4 時間毎に経口投与したとき、定常状態における血中モルヒネ濃度は、投与量と相関し、相関係数は 0.76 であった¹⁰⁾。

■投与量と血中濃度の関係



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、1 回 5～10mg、1 日 15mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

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 重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2.2 気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.4 慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
- 2.5 痙攣状態（てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒）にある患者〔脊髄の刺激効果
があらわれる。〕
- 2.6 急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- 2.7 アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- 2.8 出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のあ
る患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕〔9.1.1 参照〕
- 2.9 ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後 1 週間以内の患者〔10.1 参照〕

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 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
〔11.1.1 参照〕
- 8.2 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う
機械の操作に従事させないよう注意すること。

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 細菌性下痢のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長をきたすおそれがある。[2.8 参照]

9.1.2 心機能障害のある患者

循環不全を増強するおそれがある。

9.1.3 呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。

9.1.5 ショック状態にある患者

循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。

9.1.6 代謝性アシドーシスのある患者

呼吸抑制を起こすおそれがある。

9.1.7 甲状腺機能低下症（粘液水腫等）の患者

呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。

9.1.8 副腎皮質機能低下症（アジソン病等）の患者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.9 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

9.1.10 衰弱者

呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。

9.1.11 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術術後の患者

排尿障害を増悪することがある。

9.1.12 器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者

消化管運動を抑制する。

9.1.13 痙攣の既往歴のある患者

痙攣を誘発するおそれがある。

9.1.14 胆嚢障害及び胆石のある患者

胆道痙攣を起こすことがある。

9.1.15 重篤な炎症性腸疾患のある患者

連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。昏睡に陥ることがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。動物試験（マウス、ラット）で催奇形作用（マウスでは脳脱、軸骨格癒合）が報告されている^{41,42)}。

9.5.2 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候（多動、神経過敏、不眠、振戦等）があらわれることがある。

9.5.3 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することがある。

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児、乳児では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。新生児、乳児では呼吸抑制の感受性が高い。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど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おり、特に呼吸抑制の感受性が高い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ [2.9 参照]	本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 β-遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序は不明である。
抗コリン作動性薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ジドブジン (アジドチミジン)	ジドブジンの副作用（骨髄抑制等）を増強させるおそれがある。	ジドブジンのグルクロン酸抱合が競合的に阻害され、ジドブジンの代謝が阻害される。
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量（8mg 連続皮下投与）において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。
クロピドグレル硫酸塩 チカグレロル プラスグレル塩酸塩	左記の薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	本剤の消化管運動抑制作用に関連すると考えられる。

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 依存性（頻度不明）

連用により生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促迫等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。[8.1 参照]

11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。

11.1.3 錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）

11.1.4 無気肺（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、喉頭浮腫（頻度不明）

11.1.5 麻痺性イレウス（頻度不明）、中毒性巨大結腸（頻度不明）

炎症性腸疾患の患者に投与した場合に、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
精神神経系	眠気、めまい、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗、痛覚過敏 ^{注)} 、アロディニア
消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇
過敏症	発疹、そう痒感
その他	排尿障害、頭蓋内圧の亢進

注) 増量により痛みが増悪する。

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

13. 過量投与

13.1 症状

呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

13.2 処置

麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

呼吸抑制、傾眠、血圧下降（少量では上昇）、嘔吐、縮瞳、平滑筋の緊張・運動亢進（大量では抑制）など多彩な作用を示す^{43) 44)}。

■モルヒネの一般薬理の概要⁴³⁾

	試験項目	動物	症状
中枢神経系	一般症状 ⁴⁴⁾	ラット（筋注）	3mg/kg：侵害刺激反応の著明な抑制 10mg/kg：侵害刺激反応の著明な抑制、呼吸数の減少、握力の低下、接触刺激に対する反応性低下
		イヌ（筋注）	0.3mg/kg：自発運動量の減少、嘔吐、流涎、縮瞳、呼吸数減少 1mg/kg：軽度の傾眠 3mg/kg：異常姿勢、異常歩行
	脳波	ウサギ（静注）	0.1、1mg/kg：著明な影響なし 10mg/kg：皮質脳波が徐波化、海馬脳波が低振幅徐波化、扁桃核及び後部視床下部脳波が徐波化
	睡眠覚醒周期		0.1mg/kg：覚醒期のわずかな減少、傾眠期及び徐波睡眠期のわずかな増加 1mg/kg：徐波睡眠期の増加 10mg/kg：徐波睡眠期の増加、逆説睡眠期は殆ど消失
	催吐作用	イヌ（筋注）	0.3～3mg/kg：2～10分後に催吐作用
呼吸・循環器系	呼吸数 動脈血 （ P_{aO_2} , P_{aCO_2} ） 血圧 心拍数 心電図 心筋収縮力 冠血流量 脳脊髄圧 脳血流量 大腿動脈血流量	イヌ（静注）	1～10mg/kg：27～55%減少 1～10mg/kg： P_{aO_2} は30～39%低下し、 P_{aCO_2} は17～39%上昇 0.1、0.3mg/kg ⁴⁴⁾ ：一過性の上昇 1～10mg/kg：用量依存的な下降 1～10mg/kg：増加傾向 10mg/kg：S波の下降、T波の増高 0.1～10mg/kg：一定の傾向を示さず 1～10mg/kg：一過性の増加後減少 1～10mg/kg：5.2～14.5cm H ₂ O 上昇 1、3mg/kg：約53%増加 0.3、1mg/kg：約32%、60%増加
消化器系	胆汁分泌・oddi筋	ウサギ（静注） イヌ（静注）	3mg/kg：殆ど変化なし 0.1～10mg/kg：oddi筋は収縮し、胆管末端部の灌流量は40～90%減少
	小腸運動 ⁴⁴⁾	イヌ（静注）	0.03、0.1mg/kg：亢進 1、3mg/kg：抑制
	大腸運動 ⁴⁴⁾	イヌ（静注）	0.03～3mg/kg：亢進

試験項目	動物	症状
腎機能 膀胱内圧	イヌ（静注）	3、10mg/kg：尿量が約 59%、78%減少 0.3～10mg/kg：内圧を上昇させる傾向
抗炎症作用 血漿中ヒスタミン	ラット（筋注） イヌ（静注）	3～30mg/kg：カラゲニン浮腫を用量依存的に抑制 3mg/kg：増加

(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、mg/kg) ⁴⁵⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	1,117	1,350	1,049	1,099

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

マウス小核試験で小核の増加が認められた ⁴⁶⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

CF-1 系マウスの妊娠第 8 日又は第 9 日にモルヒネ硫酸塩水和物の大量（100～500mg/kg）を 1 回皮下投与した試験で、胎児奇形（脳脱、軸骨格癒合）が認められた ⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

耐性、依存性

反復投与により、比較的速やかに耐性と依存性が形成される。耐性により多幸感 は初期量の 100 倍にもなるが、縮瞳や便秘に対しては耐性はできない。まず、精神的依存性が形成され、自分では抑えきれない薬に対する強い欲求が生じる。さらに進むと身体的依存が形成される。身体的依存が形成された後に、モルヒネを中断すると退薬症候を呈する。

■サルにおけるモルヒネの精神的依存の強さ

薬物	レバー押し回数※
モルヒネ	6,400～12,800
コカイン	3,800～12,800
アルコール	3,200～ 6,400
アンフェタミン	1,100～ 3,200
ニコチン	1,350～ 2,690

※：サルが薬物を欲しいためレバーを押した回数をもとに判定（比率累進試験法）

■薬物依存の型とその特徴及び代表薬⁴⁷⁾

依存の型	中枢作用	精神的依存	身体的依存	耐性	代表薬
モルヒネ型	抑制	卅	卅	卅	モルヒネ、ヘロイン、コデイン、ペチジン
バルビツレート・アルコール型	抑制	卅	卅	卅	バルビツレート、アルコール、ベンゾジアゼピン系催眠・抗不安薬
アンフェタミン型	興奮	卅	0	卅	アンフェタミン、メタンフェタミン
コカイン型	興奮	卅	0	0	コカイン
大麻型	抑制	+	(+)	(+)	マリファナ、ハシッシュ
幻覚薬型	興奮	+	0	卅	LSD-25、メスカリン
有機溶媒型	抑制	+	(+)	(+)	トルエン、アセトン

卅：高度、卅：中等度、+：軽度、(+): 疑わしい、0：なし

■naloxone による退薬症候誘発試験後の退薬症状⁴⁸⁾

症状	対照	モルヒネ	コデイン	ペチジン
Jumping	3/10	10/10**	9/10**	1/10
Body shakes	2/10	10/10**	9/10**	7/10*
Writhing	0/10	9/10**	2/10	0/10
Diarrhea	0/10	10/10**	10/10**	1/10
Ptosis	0/10	10/10**	10/10**	9/10**
Lacrimation	0/10	7/10**	0/10	0/10

**：p<0.01、*：p<0.05（vs.対照群との比較、 χ^2 検定）

【試験方法】

ICR 系マウスにモルヒネ塩酸塩水和物、コデインリン酸塩、ペチジン塩酸塩を粉末飼料に混入し、各薬物とも 1、2 あるいは 3mg/g 飼料をそれぞれ 3 日間ずつ 9 日間漸増して与えた後、naloxone 5mg/kg を皮下注射し、退薬症状を 60 分間観察した。それぞれの値は陽性動物数/試験動物数を示している。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：モルヒネ塩酸塩水和物「タケダ」原末

毒薬、麻薬、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

有効成分：モルヒネ塩酸塩水和物

毒薬、麻薬

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

モルヒネ塩酸塩水和物

同効薬：

コデインリン酸塩水和物、ジヒドロコデインリン酸塩等

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 塩酸モルヒネ	1985 年 12 月 26 日	(60AM) 6428	1950 年 9 月 1 日	1924 年 1968 年 3 月 1 日 (再発売)
販売名変更 モルヒネ塩酸塩水和物 「タケダ」原末	2008 年 10 月 15 日 (代替新規承認)	22000AMX02385	〃	〃

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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 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
モルヒネ塩酸塩 水和物「タケダ」原末	8114003X1014	8114003X1081	185033804	620009256

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方.
- 2) 第十八改正 日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021 ; C-5849-C-5854.
- 3) The Pharmaceutical Codex 12th. 1994 ; 966.
- 4) Drustrup, J. et al. : Int. J. Pharm. 1991 ; 71 (1-2) : 105-116.
- 5) 野崎 正勝 : 日本薬剤師会雑誌. 1995 ; 47 (3) : 351-356.
- 6) Martin, W. R. et al. : Physiol. Pharmacol. Volume 1. Academic Press. 1963 : 275-312.
- 7) 熊谷 洋監修 : 臨床薬理学大系 第6巻. 中山書店. 1969 ; 288.
- 8) Eddy, N. B. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1932 ; 45 (3) : 339-359.
- 9) Eddy, N. B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1934 ; 51 (1) : 35-44.
- 10) Neumann, P. B. et al. : Pain. 1982 ; 13 (3) : 247-252. (PMID : 7122112)
- 11) Graves, D. A. et al. : Clin. Pharm. 1985 ; 4 (1) : 41-47. (PMID : 3156020)
- 12) Dahlström, B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1979 ; 26 (3) : 354-365. (PMID : 466928)
- 13) Masood, A. R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ; 41 (3) : 250-252. (PMID : 8866928)
- 14) Brunk, S. F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16 (1) : 51-57. (PMID : 4843237)
- 15) Irey, N. S. et al. : Am. J. Clin. Pathol. 1974 ; 61 (6) : 778-784. (PMID : 4832116)
- 16) Säwe, J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1981 ; 30 (5) : 629-635. (PMID : 7297022)
- 17) Stuart-Harris, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 49 (3) : 207-214. (PMID : 10718775)
- 18) Hoskin, P. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 27 (4) : 499-505. (PMID : 2719903)
- 19) Ederoth, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 57 (4) : 427-435. (PMID : 15025740)
- 20) 松林 滋 : 麻酔. 1986 ; 35 (9) : 1347-1357.
- 21) Gerdin, E. et al. : J. Perinat. Med. 1990 ; 18 (4) : 305-312. (PMID : 2262875)
- 22) Feilberg, V. L. et al. : Acta Anaesthesiol. Scand. 1989 ; 33 (5) : 426-428. (PMID : 2800981)
- 23) 五郎丸 毅, 他 : 麻酔. 1980 ; 29 (12) : 1526-1530.
- 24) Nordberg, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985 ; 27 (6) : 677-681. (PMID : 3987773)
- 25) Christopoulos, G. N. et al. : J. Chromatogr. 1972 ; 65 (3) : 507-519. (PMID : 5017432)
- 26) Woods, L. A. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1954 ; 112 (2) : 158-175. (PMID : 13212625)
- 27) Olsen, G. D. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 (1) : 31-35. (PMID : 47279)
- 28) Olsen, G. D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 (6) : 677-684. (PMID : 1095281)
- 29) Boerner, U. et al. : Drug Metab. Rev. 1975 ; 4 (1) : 39-73. (PMID : 1204496)
- 30) Projean, D. et al. : Xenobiotica. 2003 ; 33 (8) : 841-854. (PMID : 12936704)
- 31) Pond, S. M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1984 ; 9 (1) : 1-25. (PMID : 6362950)
- 32) Osborne, R. et al. : Lancet. 1988 ; 331 (8589) : 828. (PMID : 2895346)
- 33) 加賀谷 肇, 他 : TDM 研究. 1995 ; 12 (3) : 285-286.
- 34) Pauli-Magnus, C. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 1999 ; 14 (4) : 903-909. (PMID : 10328468)
- 35) Bion, J. F. et al. : Intensive Care Med. 1986 ; 12 (5) : 359-365. (PMID : 3771914)
- 36) Bastani, B. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 1997 ; 12 (12) : 2802-2804. (PMID : 9430910)
- 37) Iversen, J. et al. : J. Am. Soc. Nephrol. 1996 ; 7 (9) : 1515.
- 38) Aitkenhead, A. R. et al. : Br. J. Anaesth. 1984 ; 56 (8) : 813-819. (PMID : 6743445)
- 39) Mazoit, J. X. et al. : Anesth. Analg. 1987 ; 66 (4) : 293-298. (PMID : 3565791)
- 40) 平賀 一陽, 他 : 臨床薬理. 1989 ; 20 (3) : 639-647.
- 41) Harpel, H. S. et al. : J. Pharm. Sci. 1968 ; 57 (9) : 1590-1597. (PMID : 5691861)

- 42) Lahijani, M. S. et al. : Iran. J. Sci. Technol. Trans. A. Sci. 2004 ; 28 : 85-96.
- 43) 新谷 成之, 他 : 日本薬理学雑誌. 1982 ; 79 (3) : 173-191.
- 44) 飯塚 宏美, 他 : 実中研・前臨床研究報. 1981 ; 7 (3) : 279-321.
- 45) 満園 東治, 他 : 基礎と臨床. 1987 ; 21 (17) : 6501-6508.
- 46) Das, R. K. et al. : Indian J. Med. Res. 1982 ; 75 : 112-117. (PMID : 7085007)
- 47) 栗山 鉄也, 他編 : 医科薬理学 (第3版) . 南江堂. 1998 ; 230.
- 48) 鈴木 勉, 他 : 日本薬理学雑誌. 1984 ; 84 (1) : 19-24.

2. その他の参考文献

体内動態については下記の総説が参考になると思われるので、併せて参照すること。

Glare, P. A. et al. : 「Clinical Pharmacokinetics of Morphine」

Ther. Drug Monit. 1991 ; 13 (1) : 1-23. (PMID : 2057987)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

モルヒネ製剤は、アメリカ、イギリス薬局方等外国薬局方に収載され、広く発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

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) 粉碎

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

該当しない

