

# 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

持続性がん疼痛治療剤

モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセル

パシーフ®カプセル 30mg  
パシーフ®カプセル 60mg  
パシーフ®カプセル 120mg  
PACIF® capsules 30mg, 60mg & 120mg

剤形	カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	30mg：1カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 30mg 含有 60mg：1カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 60mg 含有 120mg：1カプセル中モルヒネ塩酸塩水和物 120mg 含有
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：2005年9月30日 薬価基準収載年月日：2005年12月16日 販売開始年月日：2006年4月12日
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 <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>

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.....	5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	6
(3) 熱量.....	6

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
(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
(2) 包装	7
(3) 予備容量	7
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 臨床薬理試験	11
(3) 用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	12
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	14
(7) その他	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
(1) 作用部位・作用機序	15
(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(3) 作用発現時間・持続時間	16
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(3) 中毒域	19
(4) 食事・併用薬の影響	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) 消失速度定数	20
(4) クリアランス	21

(5) 分布容積.....	21
(6) その他.....	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	21
(1) 解析方法.....	21
(2) パラメータ変動要因.....	21
4. 吸収.....	21
5. 分布.....	21
(1) 血液－脳関門通過性.....	21
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	21
(3) 乳汁への移行性.....	23
(4) 髄液への移行性.....	24
(5) その他の組織への移行性.....	25
(6) 血漿蛋白結合率.....	26
6. 代謝.....	27
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	27
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	27
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	28
7. 排泄.....	28
8. トランスポーターに関する情報.....	29
9. 透析等による除去率.....	29
10. 特定の背景を有する患者.....	30
11. その他.....	30

## 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.....	31
2. 禁忌内容とその理由.....	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	31
5. 重要な基本的注意とその理由.....	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	32
(2) 腎機能障害患者.....	33
(3) 肝機能障害患者.....	33
(4) 生殖能を有する者.....	33
(5) 妊婦.....	33
(6) 授乳婦.....	33
(7) 小児等.....	33
(8) 高齢者.....	33
7. 相互作用.....	34
(1) 併用禁忌とその理由.....	34
(2) 併用注意とその理由.....	34
8. 副作用.....	35
(1) 重大な副作用と初期症状.....	35
(2) その他の副作用.....	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	36
10. 過量投与.....	37
11. 適用上の注意.....	37

12. その他の注意.....	38
(1) 臨床使用に基づく情報.....	38
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	38
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	39
(1) 薬効薬理試験.....	39
(2) 安全性薬理試験.....	39
(3) その他の薬理試験.....	40
2. 毒性試験.....	40
(1) 単回投与毒性試験.....	40
(2) 反復投与毒性試験.....	40
(3) 遺伝毒性試験.....	40
(4) がん原性試験.....	40
(5) 生殖発生毒性試験.....	40
(6) 局所刺激性試験.....	40
(7) その他の特殊毒性.....	41
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	42
2. 有効期間.....	42
3. 包装状態での貯法.....	42
4. 取扱い上の注意.....	42
5. 患者向け資材.....	42
6. 同一成分・同効薬.....	42
7. 国際誕生年月日.....	42
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.....	42
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.....	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	42
11. 再審査期間.....	43
12. 投薬期間制限に関する情報.....	43
13. 各種コード.....	43
14. 保険給付上の注意.....	43
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	44
2. その他の参考文献.....	45
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
<b>X III . 備考</b>	
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.....	47
(1) 粉砕.....	47
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	47
2. その他の関連資料.....	47

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

国内において臨床使用されている経口モルヒネ製剤には、モルヒネ塩酸塩水和物を有効成分にした速放性製剤とモルヒネ硫酸塩水和物を有効成分とした徐放性製剤がある。

当社研究所では、モルヒネ塩酸塩水和物を有効成分とした経口徐放性モルヒネ製剤の開発を行い、速放性粒と徐放性粒を充てんしたマルチプルユニットタイプの徐放性カプセル剤を開発した。

その後、非臨床試験、二重盲検比較対照試験を含む臨床試験により、1日1回投与により「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌」患者に対して、24時間持続した鎮痛効果が得られることが確認され、2005年9月に製造販売承認を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤はモルヒネ塩酸塩水和物の経口徐放性製剤である。

(「IV. 1. (1) 剤形の区分」の項参照)

(2) 本剤を服用した場合、速放性顆粒の  $T_{max}$  は 30mg が約 0.7 時間、60mg が 0.9 時間、120mg が約 0.9 時間であった。また、徐放性顆粒による血中濃度半減期は 3.0mg が約 11.3 時間、60mg が約 13.5 時間、120mg が約 12.3 時間であった。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌患者に、1日1回投与で24時間安定した鎮痛効果を示した。

・がん性疼痛を対象とする国内Ⅲ相二重盲検交叉比較試験 (CCT-001 試験、検証試験) において、本剤のモルヒネ硫酸塩徐放剤に対する非劣性が検証された。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(4) 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、イレウス、腸管麻痺、中毒性巨大結腸があらわれることがある。

承認時までの臨床試験では 201 例中 101 例 (50.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

その主なものは、嘔気、嘔吐、便秘等の消化器症状、眠気等であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

速放性顆粒及び徐放性顆粒からなるマルチプルユニットタイプの徐放性カプセルである。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

## 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

パシーフ®カプセル 30mg

パシーフ®カプセル 60mg

パシーフ®カプセル 120mg

#### (2) 洋名

PACIF® capsules 30mg

PACIF® capsules 60mg

PACIF® capsules 120mg

#### (3) 名称の由来

がん疼痛を穏やかに (PACIFIC) 緩和する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

モルヒネ塩酸塩水和物 (JAN)

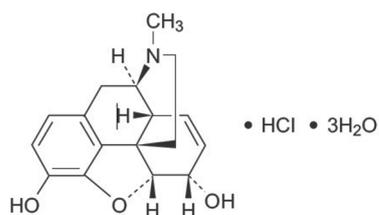
#### (2) 洋名 (命名法)

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 : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>•HCl•3H<sub>2</sub>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

開発コード : TAK-453-SR

### 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<sup>1)</sup>。

##### (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<sup>1)</sup>。

##### ■本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量<sup>2)</sup>

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

##### (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)<sup>3)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa (20℃)：8.0、9.9 (モルヒネ)<sup>3)</sup>

##### (6) 分配係数

LogP (octanol/pH7.4)：-0.1 (モルヒネ)<sup>3)</sup>

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

##### (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)

pH：本品 0.10g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である<sup>1)</sup>。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 本品は光によって徐々に黄褐色を帯びる<sup>1)</sup>。

(2) 水溶液として安定な pH 域：酸性領域 (pH2.5～5.0) では比較的安定であるが、中性及びアルカリ性領域では室温で急速に分解し、沈殿の原因となる<sup>3)</sup>。

(3)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋+ブリキ缶	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)

### 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。

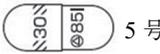
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

徐放性カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	パシーフカプセル 30mg	パシーフカプセル 60mg	パシーフカプセル 120mg
色調	淡黄色		
形状・号数	 5号	 4号	 2号
長径 (mm)	11.1	14.0	17.4
短径 (mm)	4.7	5.0	6.0
重量 (mg)	83	149	283

#### (3) 識別コード

パシーフカプセル 30mg : ⊕851 表示部位 : カプセル

パシーフカプセル 60mg : ⊕852 表示部位 : カプセル

パシーフカプセル 120mg : ⊕853 表示部位 : カプセル

#### (4) 製剤の物性

#### (5) その他

規格 : 本品は定量するとき、表示量の 93.0～107.0% に対応するモルヒネ塩酸塩水和物 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·3H<sub>2</sub>O : 分子量 375.84) 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	パシーフカプセル 30mg	パシーフカプセル 60mg	パシーフカプセル 120mg
有効成分	1 カプセル中 モルヒネ塩酸塩水和物 30mg	1 カプセル中 モルヒネ塩酸塩水和物 60mg	1 カプセル中 モルヒネ塩酸塩水和物 120mg
添加剤	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール 6000、酒石酸、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、没食子酸プロピル、カルボキシビニルポリマー、セタノール (カプセル本体) カラギーナン		

#### (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

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

### 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	25°C、60%RH	PTP+乾燥剤+脱酸素剤+内袋+紙箱	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C	無色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C、93%RH	無色ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	D65 ランプ	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った）	120 万 lx・h	変化なし

(承認時資料)

### 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

試験液に崩壊試験法第 2 液 900mL を用い、日局・溶出試験法・パドル法により毎分 100 回転で行う。

(承認時資料)

### 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

〈パシーフカプセル 30mg〉

PTP 50 カプセル（10 カプセル×5、乾燥剤及び脱酸素剤入り）

〈パシーフカプセル 60mg〉

PTP 50 カプセル（10 カプセル×5、乾燥剤及び脱酸素剤入り）

〈パシーフカプセル 120mg〉

PTP 50 カプセル（10 カプセル×5、乾燥剤及び脱酸素剤入り）

#### (3) 予備容量

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP、乾燥剤、脱酸素剤、内袋、紙箱

11. **別途提供される資材類**

該当資料なし

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

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は持続性癌疼痛治療剤であり、疼痛増強時や突発性の疼痛が発現した場合の追加投与（レスキュードーズ）には使用しないこと。

<解説>

経口モルヒネ徐放性製剤による癌性疼痛の治療において、疼痛が残存又は増強した場合（突出痛の出現）には、「速放性製剤」を用いたレスキュー投与（レスキュードーズ）が行われる。本剤は速放性粒を含有しており、投与後に速やかなモルヒネの吸収が得られる製剤であるが、基本的に1日1回投与による癌性疼痛のコントロールを目的に設計されており、短時間の鎮痛効果を目的としたレスキュー投与薬として使用されることは想定していない。本剤は速やかな薬物放出性が特性の一つとなっているが、持続性製剤であり、レスキュー薬ではないことから、本剤がレスキュー薬として誤使用されることがないように、注意喚起のため設定した。

モルヒネ製剤にはさまざまな剤形があるが、投与後の血中濃度の推移はそれぞれ異なり、レスキュー投与薬として適/不適がある。本剤の血中濃度は速放部と徐放部の二峰性をとることから、レスキュー投与薬としては不適切であるので、その点を必ず患者や家族に説明すること（本剤の血中濃度の推移については、「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与での検討 ■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移」参照）。

### 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、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1回30～120mgを1日1回経口投与する。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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.1 初回投与

本剤の投与開始前のオピオイド系鎮痛薬による治療の有無を考慮して初回投与量を設定することとし、すでに治療されている場合にはその投与量及び鎮痛効果の持続を考慮して副作用の発現に注意しながら適宜投与量を調節すること。

##### 7.1.1 モルヒネ硫酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

モルヒネ硫酸塩徐放剤の1日投与量と同量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 7.1.2 オキシコドン塩酸塩徐放剤から本剤へ変更する場合

オキシコドン塩酸塩徐放剤1日投与量の1.5倍量を、本剤の1日投与量の目安とすること。

##### 7.1.3 経皮フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合

経皮フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

#### 7.2 疼痛増強時

本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちにモルヒネ速溶性製剤の追加投与（レスキュードーズ：1日投与量の6分の1量を目安とする）を行い鎮痛を図ること。

#### 7.3 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調節を行うこととし、増量する場合は1日あたり30mg増あるいは30%～50%増とする。

#### 7.4 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

#### 7.5 投与の中止

本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

### <解説>

7.1.1 反復投与時の薬物動態を同一患者で検討した結果、本剤の1日1回投与でのトラフ時での血漿中モルヒネ濃度は、モルヒネ硫酸塩徐放剤の1日2回投与と同程度であり、また、1日投与量を同量とした、本剤の1日1回投与とモルヒネ硫酸塩徐放剤の1日2回投与による二重盲検比較試験により、同等の鎮痛効果を有することが確認されていることから、換算比率は1：1と考えられる。

7.1.2 オキシコドン塩酸塩徐放剤の電子添文の記載内容を参考に記載した。

7.1.3 経皮フェンタニル貼付剤の電子添文の記載内容を参考に記載した。臨床試験のプロトコル上、経皮フェンタニル貼付剤から本剤への切り替え例はなく、明確な方法は確立されていない。したがって、過量投与にならないように、切り替えまでに17時間以上あけるとともに、本剤の1回投与量は低用量（30mg）から開始し、患者の状態を観察しながら、必要に応じてレスキュー薬を併用することにより、最適な鎮痛効果が得られるように、本剤の投与量を調節する必要がある。

7.2 癌性疼痛におけるレスキュー投与は、疼痛増悪時や徐放性製剤の用量不足により、痛みの閾値以上に飛び出す痛み（突出痛）が発生した際に投与される。また、突出痛は、通常、発現時

期の予測はできず、痛みの持続時間も数分から数時間以内と短いため、徐放性製剤の投与量を増量することで対処するのではなく、作用時間が早くて短い速放性製剤を用いて行われる。本剤の臨床試験において、レスキュー薬に関しては「モルヒネ量として、治験薬の1日用量の1/6を目安として塩酸モルヒネ製剤（錠、末、水溶液）を経口投与する」と規定していたことから、レスキュードーズの投与量の目安を設定している。

7.3 増量時には患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ、副作用が最小となるよう用量調節を行うことが必要である。

7.4、7.5 オピオイド鎮痛薬を投与すると身体的依存（投与を突然中止した時やオピオイド拮抗薬を注射した時に退薬症候が現れることを特徴とした現象）が発生することが知られている。本剤の適正使用の観点から、本剤連用中における急激な減量は、退薬症候が現れることがあるので行わないこととし、副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこととしている。また、本剤の投与を必要としなくなった場合も同様に、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量することとしている。

## 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

#### 忍容性試験

[海外データ]

健康成人男子12例を対象に、本剤30mg、60mgあるいは120mgを交差法で単回経口投与して、薬物動態及び忍容性を検討した。その結果、自他覚的副作用は30mg投与で5例（41.7%）、60mg投与で10例（83.3%）、120mg投与で11例（91.7%）に認められ、投与量の増加に伴い発現率は増加した。主なものは嘔気、頭痛、口内乾燥、めまい、鎮静及び嘔吐等であり、大部分は軽度であり、重篤なものは認められなかった。また、臨床的に問題となる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(承認時資料)

### (3) 用量反応探索試験

モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg、1日2回投与により疼痛がコントロールされている癌患者11例を対象に、3日間の観察期間の後、1日1回本剤60mgを5日間投与し、その後モルヒネ硫酸塩徐放剤30mg、1日2回投与に切替えて3日間観察した。その結果、前期観察期、本剤投与期、後期観察期の安静時疼痛のVASの平均値は、それぞれ1.40～2.25cm、1.61～2.18cm、1.61～2.27cmであり、いずれの投与期間も同様の推移を示した。前期観察期、本剤投与期、後期観察期を通じて自他覚的副作用は8例（72.7%）に認められ、その内容は眠気、嘔気、嘔吐、口渇、尿閉等で、軽度～中等度であった。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。以上の結果から、本剤の60mg、1日1回投与はモルヒネ硫酸塩徐放剤の30mg、1日2回投与と同程度の鎮痛効果を示すことが認められた。

(承認時資料)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①二重盲検交差比較試験 (CCT-001 試験、検証試験)

モルヒネ硫酸塩徐放剤 30mg あるいは 60mg の 1 日 2 回投与により疼痛がコントロールされている癌患者 61 例を対象に、3 日間の観察期間の後、前治療でのモルヒネ投与量と同じ 1 日用量にて、本剤 (1 日 1 回投与) あるいはモルヒネ硫酸塩徐放剤 (1 日 2 回投与) を交互に 4 日間投与する二重盲検交差比較試験を実施した。その結果、前観察期、本剤投与期、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期の安静時疼痛の VAS (Visual Analogue Scale) の平均値は、それぞれ  $1.39 \pm 1.19\text{cm}$ 、 $1.60 \pm 1.52\text{cm}$ 、 $1.47 \pm 1.39\text{cm}$  であり、本剤のモルヒネ硫酸塩徐放剤に対する非劣性が確認された。また、疼痛の程度、鎮痛と副作用を総合した治療の満足度、有痛時間及び睡眠時間においても薬剤間の差はみられなかった<sup>5)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与期 17.7% (11/62 例)、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期 26.2% (16/61 例) であった。主な副作用は、本剤投与期で嘔気 11.3% (7/62 例)、眠気、嘔吐がそれぞれ 3.2% (2/62 例)、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期で眠気 11.5% (7/61 例)、嘔気、嘔吐がそれぞれ 4.9% (3/61 例) であった<sup>5)</sup>。また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は本剤投与期 2 例 (3.2%)、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期 4 例 (6.6%) に認められた。

###### ■安静時疼痛の VAS<sup>注1)</sup> (57 例)<sup>注2)</sup>

前観察期	$1.39 \pm 1.19\text{cm}$
本剤投与時	$1.60 \pm 1.52\text{cm}$
モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期	$1.47 \pm 1.39\text{cm}$

mean $\pm$ SD

注1) VAS は 0~10cm であり、0cm が痛みのない状態で、10cm が考えられる最も強い痛みを示す。

注2) 前観察期、本剤投与期、モルヒネ硫酸塩徐放剤投与期の評価可能なデータが、全て揃っている症例を解析対象とした。

###### ②長期投与試験

モルヒネによる疼痛治療が行われていない癌患者 10 例 (新規例) あるいは既存の経口モルヒネ製剤の 120mg/日以下の投与で疼痛治療されている癌患者 78 例 (切替例) を対象に、新規例では 30mg/日、切替例では 30~120mg/日より本剤の経口投与を開始し、28 日以上投与を目標とし、可能な場合は最長 20 週間投与する、長期投与試験を実施した。

その結果、28 日以上投与した投与完了例は、新規例 7 例 (70.0%)、切替例 61 例 (78.2%) であり、平均投与日数は、新規例 42.7 日、切替例 52.7 日であった。1~141 日間投与した結果、安静時疼痛の VAS の平均値は、新規例では観察期  $4.51 \pm 2.05\text{cm}$  から投与 2 日目には有意に低下し ( $p < 0.05$ , 1 標本 t 検定)、投与終了時  $1.51 \pm 1.61\text{cm}$  と効果が維持された。切替例では観察期  $2.23 \pm 1.97\text{cm}$  から投与終了時  $1.96 \pm 1.81\text{cm}$  と、観察期と本剤投与期の安静時疼痛の VAS に有意差は認められず、切替前の効果が維持された<sup>6)</sup>。副作用発現頻度は、新規例 90.0% (9/10 例)、切替例 65.4% (51/78 例) であった。主な副作用は、新規例で眠気 60.0% (6/10 例)、嘔吐 (増悪も含む) 50.0% (5/10 例)、嘔気 50.0% (5/10 例)、切替例で眠気 32.1% (17/78 例)、嘔吐 (増悪も含む) 32.1% (25/78 例)、嘔気 26.9% (21/78 例) であった<sup>6)</sup>。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は切替例 10 例 (12.8%) に認められた。

■安静時疼痛のVAS<sup>注1)</sup>

新規例 (10 例)	観察期	4.51±2.05cm
	本剤投与期	1.51±1.61cm
切替例 (78 例)	観察期	2.23±1.97cm
	本剤投与期	1.96±1.81cm

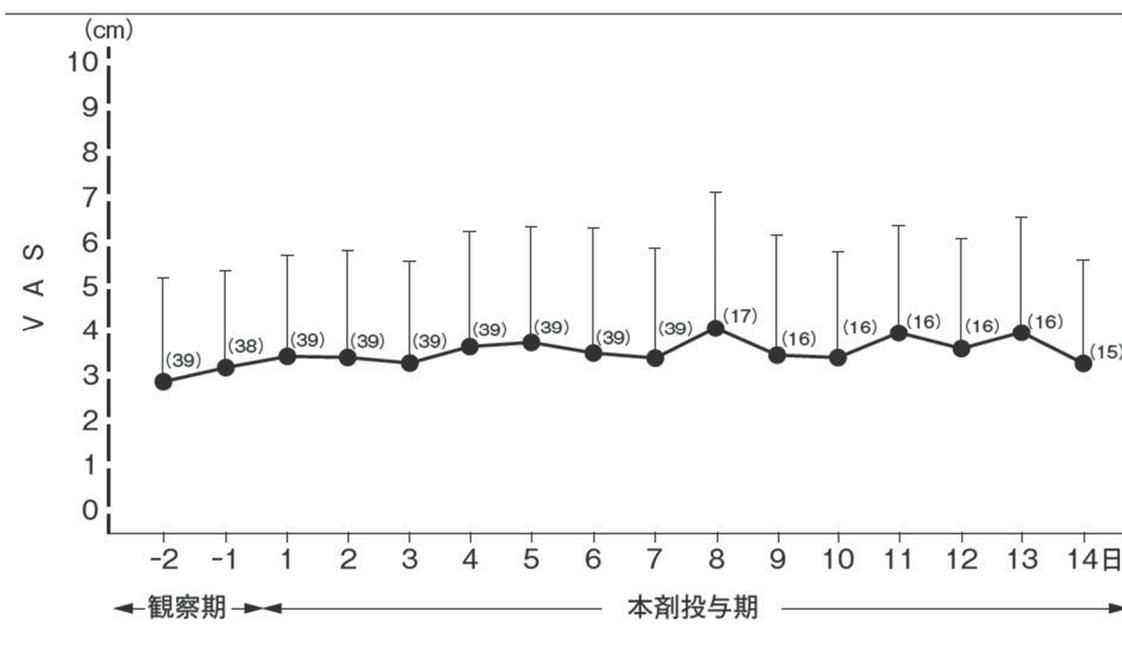
mean±SD

注1) VASは0~10cmであり、0cmが痛みのない状態で、10cmが考えられる最も強い痛みを示す。

③高用量投与試験

既存の経口モルヒネ徐放剤の120~240mg/日投与で鎮痛効果が得られている癌患者（切替例：前治療と1日投与量の同量の本剤投与）36例あるいは既存の経口モルヒネ徐放剤の120mg/日未満の投与で十分な鎮痛効果が得られていない癌患者（増量例：本剤の開始用量を120mg/日）3例を対象に、7日間投与を目標とし、可能な場合は14日間投与する試験を実施した。安静時疼痛のVASの平均値の推移は下記のとおりであった。自他覚的副作用は17例（42.5%）に認められ、大部分は眠気、嘔気等であり、用量の増加に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかった。因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は4例（10.0%）に認められた。

■安静時疼痛のVASの平均値の推移



mean±SD、( )内は例数

(承認時資料)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30~120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

2) 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

該当資料なし

## 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

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 $\mu$ 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、 $\delta$ 及び $\kappa$ 受容体に対する親和性も有する<sup>2)</sup>。中枢神経系に対しては、鎮痛、麻酔、多幸福感、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<sup>2)</sup>。

モルヒネは主に脊髄後角に存在する $\mu$ 受容体に作用して侵害刺激伝達を直接抑制し、更に脳の $\mu$ 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<sup>7)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) コデイン及びペチジンとの鎮痛作用効力比（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<sup>8)</sup>。

#### ■鎮痛作用

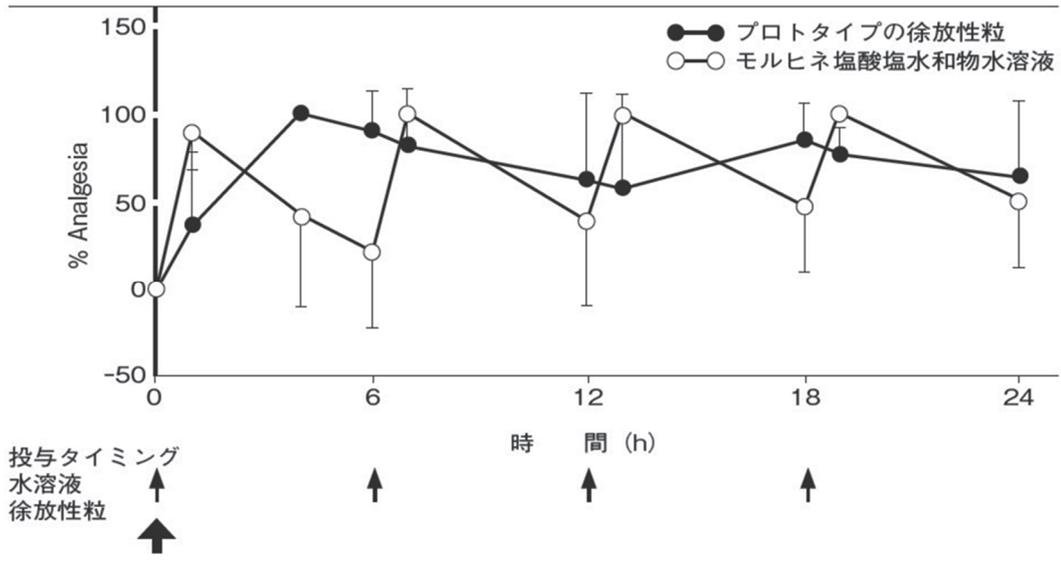
試験法 薬物名	モルヒネとの効力比 <sup>※</sup>	
	Radiant heat 法（ラット皮下注）	Writhing 法（マウス皮下注）
モルヒネ	1	1
コデイン	0.24	0.04
ペチジン	0.35	0.09

※：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) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性粒とモルヒネ塩酸塩水和物水溶液との鎮痛作用の比較（ラット）

本剤に含まれる徐放性粒と同じ放出制御システムであるプロトタイプの徐放性粒（モルヒネ塩酸塩水和物として160mg/kg）は1日1回投与で、モルヒネ塩酸塩水和物水溶液（モルヒネ塩酸塩水和物として40mg/kg/回）の6時間毎に1日4回分割投与と同程度の鎮痛作用を示した。また、この時同時に測定した血漿中モルヒネ濃度と鎮痛効果はほぼ同様に推移した<sup>9)</sup>。

■鎮痛作用



mean ± SD, n=5

[試験方法]

1 晩絶食させたラットにプロトタイプ of 徐放性粒 (モルヒネ塩酸塩水和物として 160mg/kg) を 1 日 1 回あるいはモルヒネ塩酸塩水和物水溶液 40mg/kg/回を 1 日 4 回投与して、投与後 1、4、6、7、12、13、18、19、24 時間の時点で、Tail-flick 型鎮痛効果測定装置を用いて、鎮痛作用を測定した。

(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

〔海外データ〕

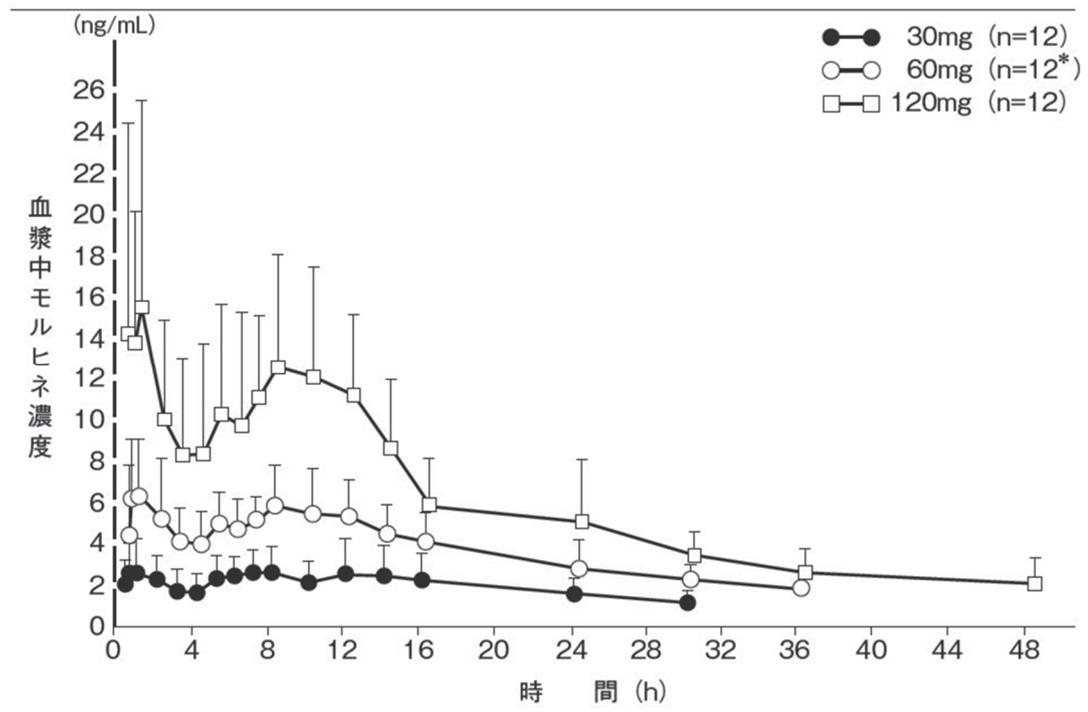
癌患者において鎮痛効果を満足させる血中濃度の幅：16～364ng/mL<sup>10)</sup>

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与での検討〔海外データ〕

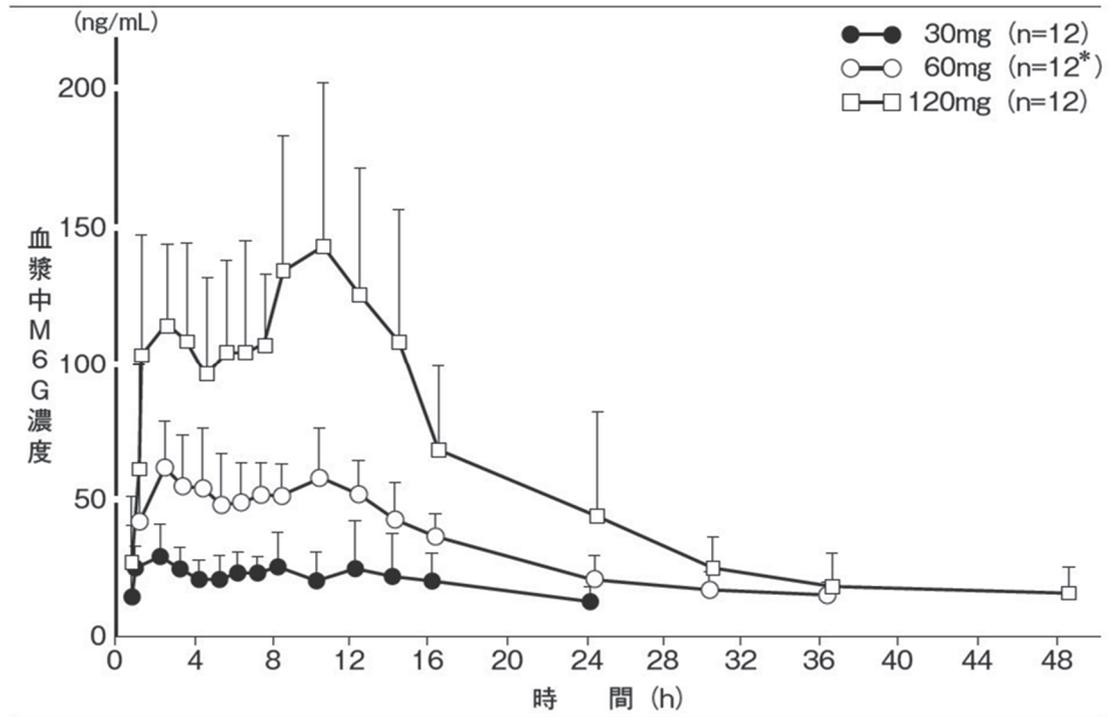
健康成人男子 12 例を対象に、本剤 30mg、60mg 又は 120mg を絶食下にクロスオーバー法で、単回経口投与したときの未変化体、モルヒネ-6-グルクロニド (M6G) 及びモルヒネ-3-グルクロニド (M3G) の血中濃度の推移は下記のとおりであった<sup>11)</sup>。

#### ■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



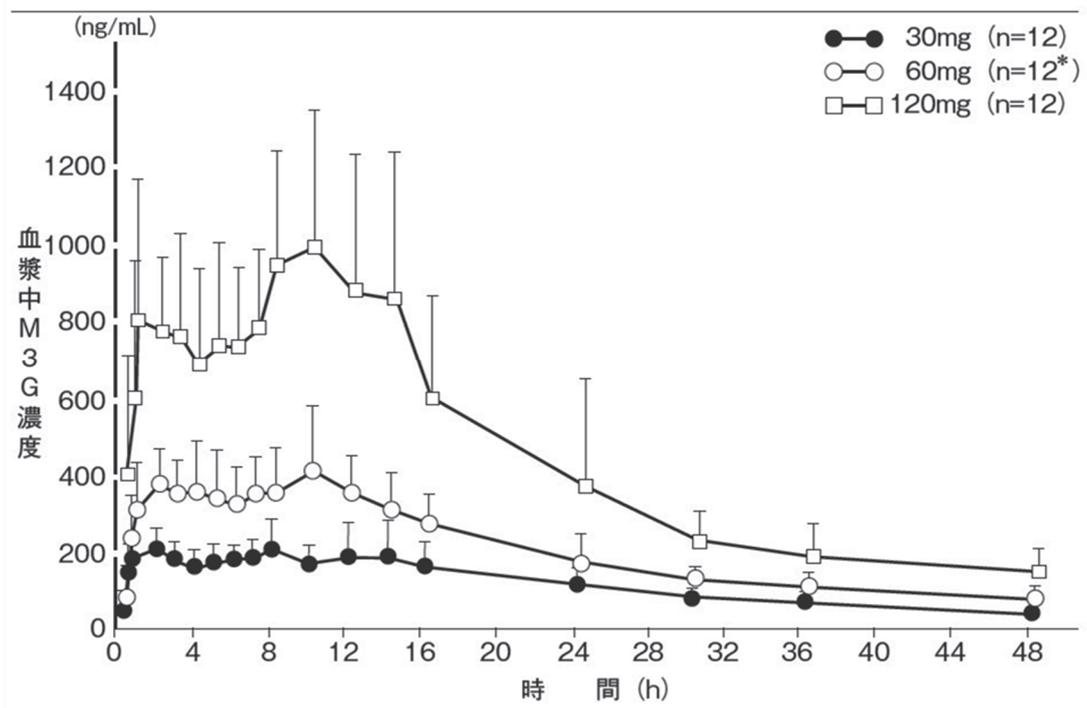
mean±SD、\*：投与後 0.5 時間は n=11 (1 例、採血時間が許容範囲から外れたため、要約統計量から除外した。)

■モルヒネー 6 -グルクロニドの血中濃度の推移



mean±SD、\*：投与後 0.5 時間は n=11 (1 例、採血時間が許容範囲から外れたため、要約統計量から除外した。)

■モルヒネー 3 -グルクロニドの血中濃度の推移



mean±SD、\*：投与後 0.5 時間は n=11 (1 例、採血時間が許容範囲から外れたため、要約統計量から除外した。)

■本剤 30mg、60mg 又は 120mg 単回経口投与時（絶食下）の薬物動態パラメータ

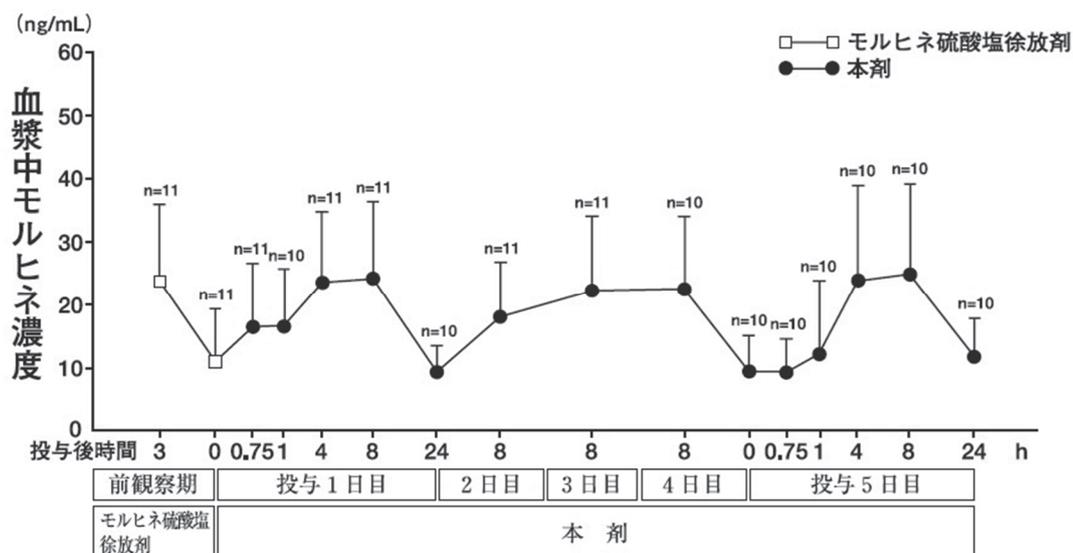
物質	投与量	AUC <sub>0-48h</sub> (ng・h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		T <sub>max</sub> (h)		t <sub>1/2</sub> (h)
			速放部	徐放部	速放部	徐放部	
モルヒネ	30mg	61.1±35.5	3.50±1.42 <sup>a)</sup>	3.99±1.32 <sup>b)</sup>	0.705±0.188 <sup>a)</sup>	9.80±3.49 <sup>b)</sup>	11.3±1.14 <sup>c)</sup>
	60mg	145±46.0	8.12±2.83	6.76±1.70	0.917±0.389	8.42±3.82	13.5±3.82 <sup>d)</sup>
	120mg	275±99.1	20.6±10.2	14.6±5.00	0.854±0.419	9.42±2.97	12.3±5.79 <sup>e)</sup>
M6G	30mg	557±285	34.3±9.24 <sup>a)</sup>	36.7±15.6 <sup>a)</sup>	1.89±0.585 <sup>a)</sup>	8.36±4.06 <sup>a)</sup>	9.46±1.92 <sup>c)</sup>
	60mg	1315±277	69.1±17.3	67.8±13.2	2.08±0.793	9.50±2.61	14.6±4.92 <sup>f)</sup>
	120mg	2709±839	141±30.4	162±55.5	2.33±1.50	9.92±2.35	11.5±6.96 <sup>f)</sup>
M3G	30mg	5587±1346	227±60.7	257±92.4	1.90±0.926	9.50±3.50	15.7±5.11
	60mg	9781±2431	441±98.0	460±132	2.42±1.31	9.25±2.67	16.7±3.68 <sup>g)</sup>
	120mg	21681±6576	947±310	1126±331	2.25±1.29	9.75±2.09	12.8±0.823 <sup>e)</sup>

mean±SD、n=12、a) n=11、b) n=10、c) n=3、d) n=7、e) n=5、f) n=6、g) n=8

2) 反復投与での検討

モルヒネ硫酸塩徐放剤 30mg の 1 日 2 回投与により疼痛がコントロールされている癌患者 11 例に対し、本剤に切り替え 1 日 1 回 60mg を 5 日間経口投与した時の未変化体の血中濃度の推移は下記のとおりであった<sup>12)</sup>。

■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



mean±SD

(3) 中毒域

[海外データ]

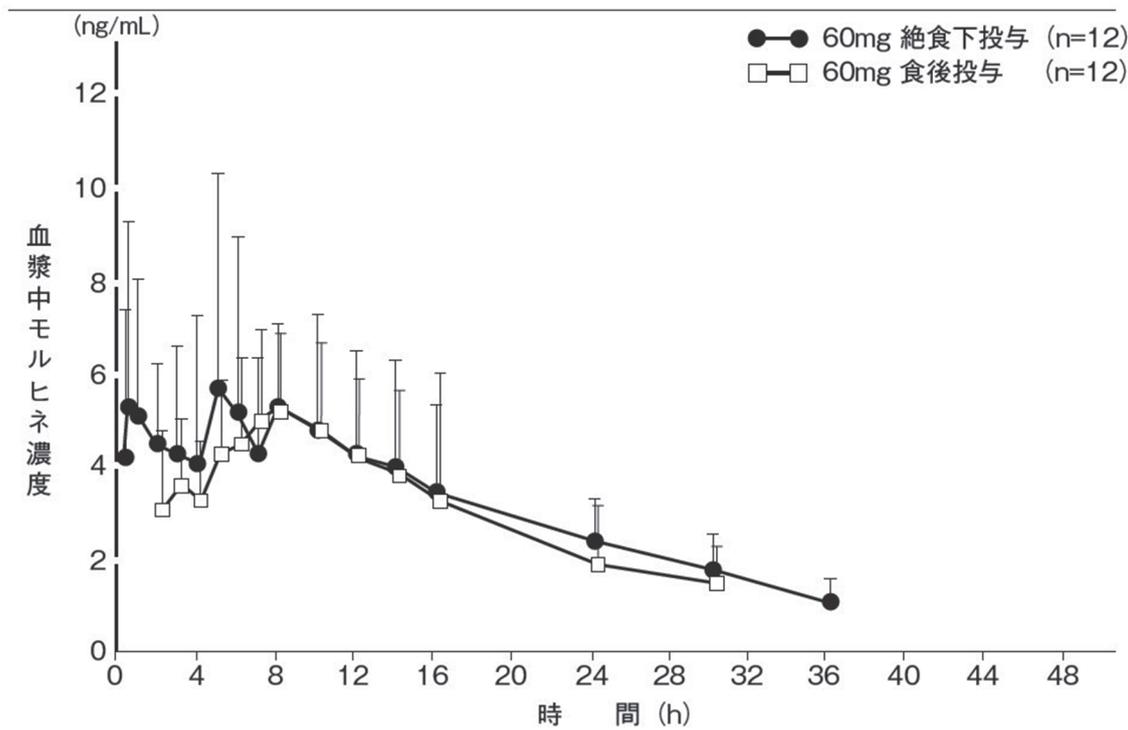
モルヒネによる中毒死 28 例の死亡時の血中濃度は 0.1~2µg/mL、平均 0.9µg/mL であった<sup>13)</sup>。

#### (4) 食事・併用薬の影響

食事の影響〔海外データ〕

健康成人男子 12 例に、クロスオーバー法で、朝食前絶食下又は高脂肪食\*を摂食 5 分後に本剤 60mg を単回経口投与した時のモルヒネ未変化体の血中濃度の推移は以下のとおりであった<sup>14)</sup>。

##### ■モルヒネ未変化体の血中濃度の推移



mean ± SD

##### ■本剤 60mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与条件	AUC <sub>0-48</sub> (ng · h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)		T <sub>max</sub> (h)	
		速放部	徐放部	速放部	徐放部
絶食下	122 ± 50.7 (12)	7.55 ± 3.98 (11)	5.96 ± 2.06 (11)	0.795 ± 0.445 (11)	8.64 ± 2.94 (11)
食後	100 ± 46.8 (12)	4.56 ± 1.19 (8)	6.75 ± 1.61 (8)	3.09 ± 1.41 (8)	10.5 ± 4.07 (8)

mean ± SD、( ) 内は症例数

\*: 総カロリー927kcal、総脂肪量 59g、総蛋白質量 45g

## 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

[海外データ]

みかけのクリアランスは 30mg 投与 (n=3) で  $61.7 \pm 7.78 \text{ mL/min/kg}$ 、60mg 投与 (n=7) で  $87.8 \pm 32.1 \text{ mL/min/kg}$ 、120mg 投与 (n=5) で  $75.2 \pm 17.8 \text{ mL/min/kg}$  であった (mean±SD)。

(承認時資料)

#### (5) 分布容積

[海外データ]

terminal phase のみかけの分布容積は 30mg 投与 (n=3) で  $60.2 \pm 9.27 \text{ L/kg}$ 、60mg 投与 (n=7) で  $94.5 \pm 12.2 \text{ L/kg}$ 、120mg 投与 (n=5) で  $77.2 \pm 32.1 \text{ L/kg}$  であった (mean±SD)。

(承認時資料)

#### (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<sup>2)</sup>。

バイオアベイラビリティ

[海外データ]

健康成人で 20~36%、癌患者で 26~47% であった<sup>15)</sup>。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

[海外データ]

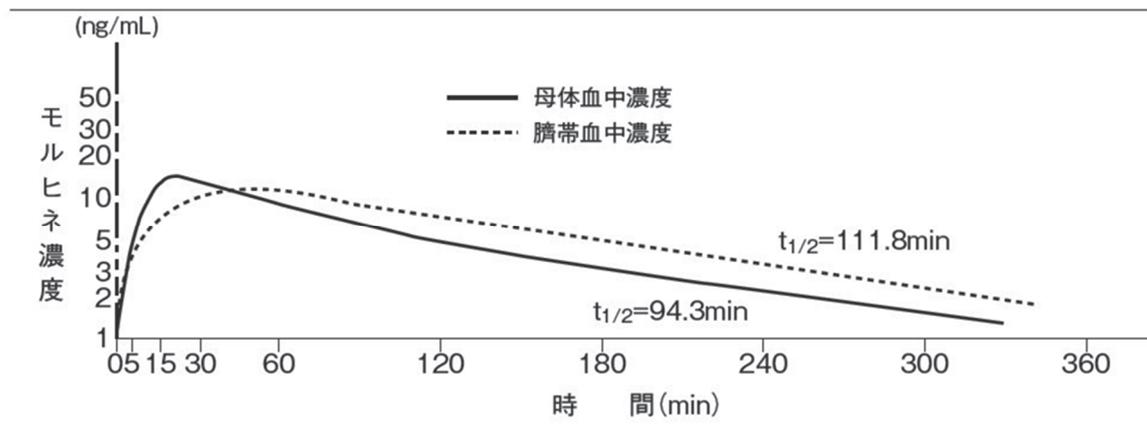
脳腫瘍にて手術する患者 7 例にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg を 10 分間で静脈内に注入したときの脳内モルヒネ濃度は、損傷の少ない部分で血清の  $0.64 \pm 0.25$  倍、損傷の多い部分で血清の  $0.78 \pm 0.28$  倍であった (mean±SD)<sup>16)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30~120mg を 1 日 1 回経口投与する。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±SD)<sup>17)</sup>。

■分娩時の臍帯血濃度の推移



注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[海外データ]

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<sup>18)</sup>。

■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	15	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

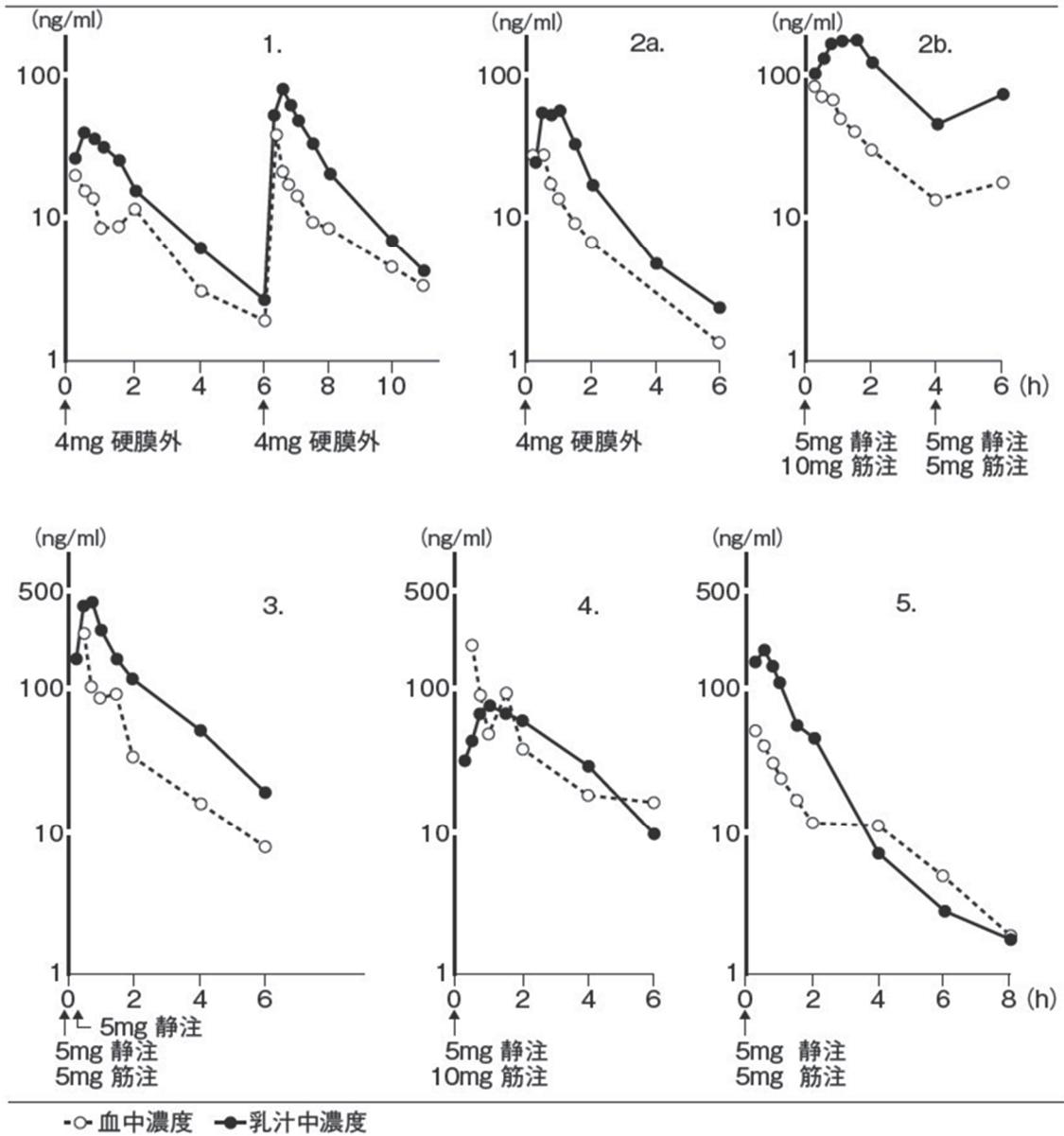
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### (3) 乳汁への移行性

[海外データ]

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乳汁中濃度は下記のとおりであった<sup>19)</sup>。

■血漿中、乳汁中のモルヒネ濃度の推移

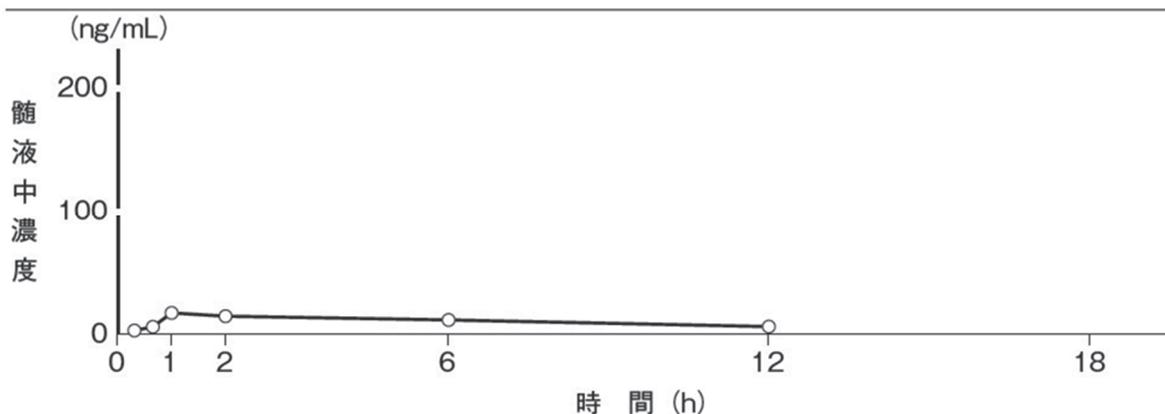


注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30～120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

#### (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<sup>20)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



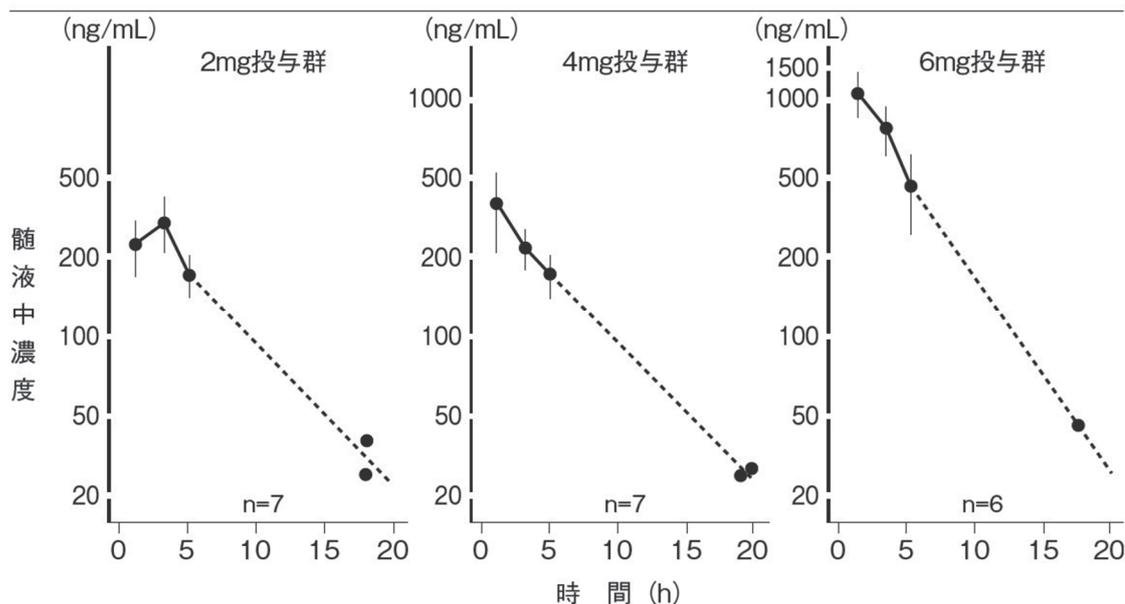
[海外データ]

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<sup>21)</sup>。

[海外データ]

開胸術を施行患者 20 例にモルヒネ塩酸塩水和物 2~6mg を生理食塩液 20mL に希釈し、T<sub>12</sub>~L<sub>1</sub> あるいは L<sub>1-2</sub> より硬膜外に投与したときの髄液中濃度は下記のとおりであり、血中濃度に比べ高かった<sup>22)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



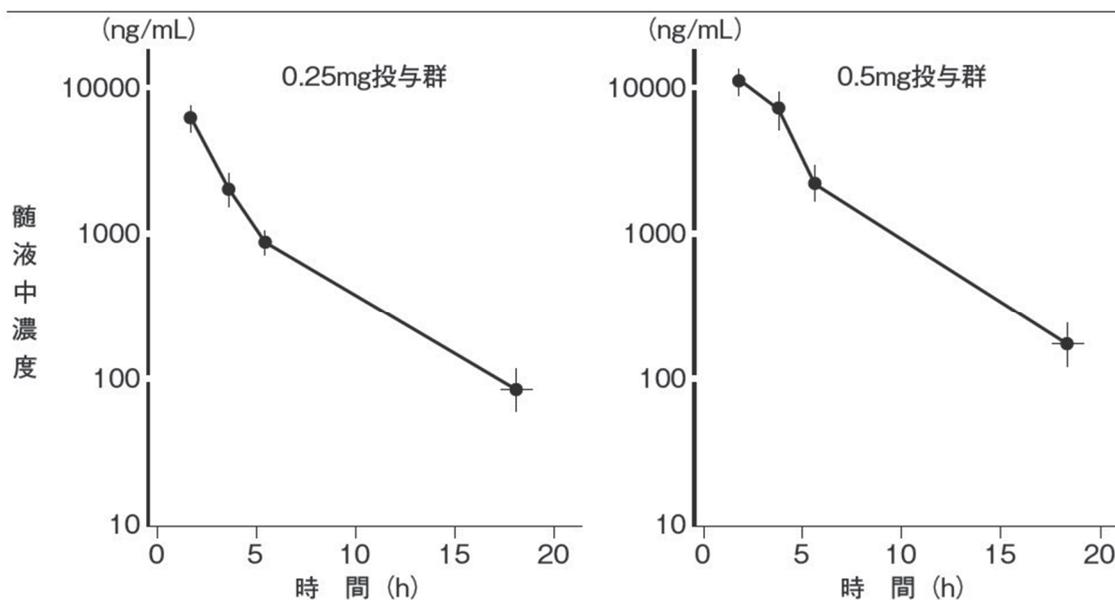
mean ± SE

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30~120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

[海外データ]

開胸術を施行患者 20 例にモルヒネ塩酸塩水和物 0.25~0.5mg を生理食塩液 5mL に希釈し、T<sub>12</sub>~L<sub>1</sub>あるいはL<sub>1</sub>~2よりくも膜下に投与したときの髄液中濃度は下記のとおりであった<sup>23)</sup>。

#### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



#### ■薬物動態パラメータ

	症例数	t <sub>1/2β</sub> (min)	V <sub>d</sub> (mL/kg)	CL (μL/min · kg)
0.25mg 投与群	5	196 ± 13	1.06 ± 0.17	3.41 ± 0.55
0.5mg 投与群	6	175 ± 9	0.88 ± 0.16	2.81 ± 0.41

mean ± SE

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として 1 日 30~120mg を 1 日 1 回経口投与する。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

[海外データ]

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 3.2μg/g)、腎臓(平均 2.6μg/g)、脳(平均 0.9μg/g) 及び胆汁(平均 32μg/mL) に移行が認められた<sup>13)</sup>。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<sup>24)</sup>。

(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<sup>25)</sup>。

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

組織	90分後				4時間後			
	Non-tolerant dog <sup>※</sup>		Tolerant dog <sup>※※</sup>		Non-tolerant dog <sup>※</sup>		Tolerant dog <sup>※※</sup>	
	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 を静脈内あるいは皮下に投与した後剖検し、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<sup>26)</sup>。

(参考) [in vitro]

健康成人5例に対する血漿蛋白結合率は、35.1±1.8%であった。一方、尿毒症患者(30.5±3.8%)、肝・腎障害患者(19.6±1.2%)、肝障害患者(25.0%\*)では低下した(mean±SD、\*2例平均)<sup>27)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

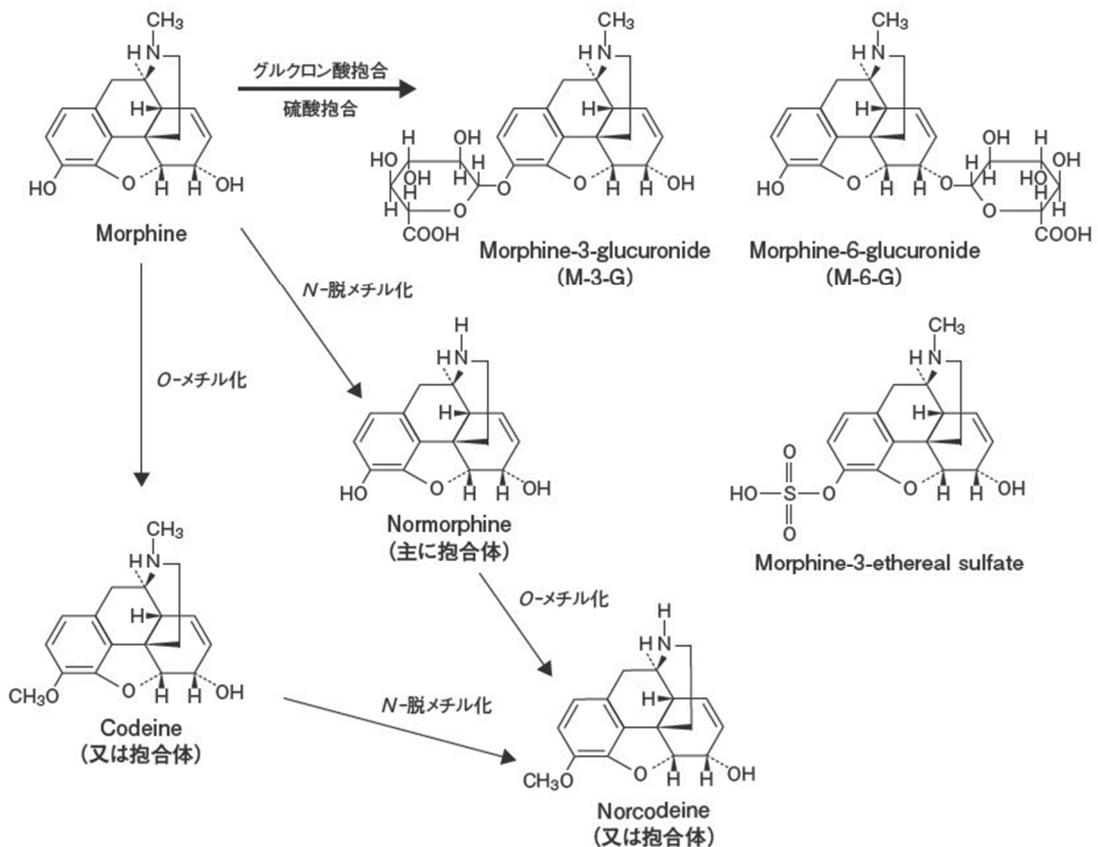
[*in vitro*]

モルヒネは主として肝臓及び消化管粘膜に存在する UDP-glucuronyl transferase により代謝され、モルヒネ-3-グルクロニド (活性なし) 及びモルヒネ-6-グルクロニド (活性あり) に代謝された<sup>15)</sup>。

[海外データ]

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-グルクロニド及びモルヒネ-6-グルクロニドとなり、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<sup>28)</sup>。

#### ■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<sup>29)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

[海外データ]

肝初回通過効果が大き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<sup>30)</sup>。

### (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-グルクロニドは薬理活性がある。また、normorphine (N-脱メチル体)、codeine、morphine ethereal sulphate などの代謝物にも活性が認められている<sup>2)</sup>。

#### 活性代謝物の速度論的パラメータ

[海外データ]

腎機能正常患者1例 (Ccr84mL/min) あるいは腎機能障害患者1例 (Ccr19mL/min) にモルヒネ-6-グルクロニド 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<sup>31)</sup>。

#### ■パラメータ

パラメータ	t <sub>1/2</sub> (h)	Vd (L)	CL (mL/min)	AUC <sub>0-∞</sub> (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、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。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

既存のモルヒネ徐放剤 30mg/日の投与により疼痛治療をされている癌患者2例に対し、本剤に切り替え1日1回30mgを5日間投与したときの尿中総排泄率は78.7～98.9%であった。

(承認時資料)

### 排泄率

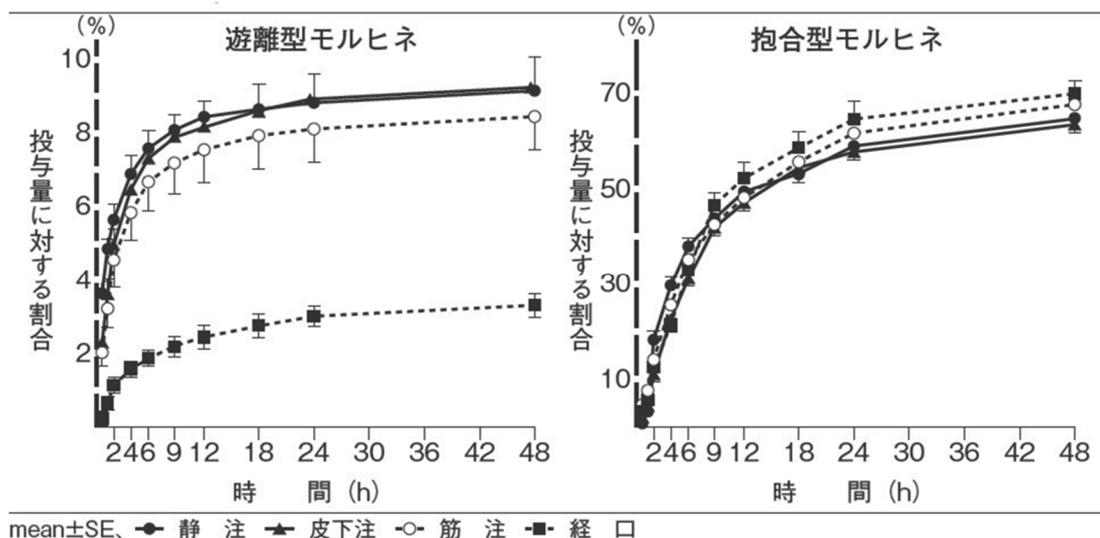
既存の経口モルヒネ製剤の投与により疼痛治療されている癌患者(30mg/日2例、120mg/日1例)に対し、本剤に切り替え1日1回30mg2例又は150mg1例を5日間経口投与した時の尿中排泄率は、モルヒネ-3-グルクロニドが64.5～82.1%、モルヒネ-6-グルクロニドが7.3～15.7%、モルヒネの未変化体が2.4～5.8%であった<sup>6)</sup>。

### 排泄速度

[海外データ]

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<sup>32)</sup>。

## ■ 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、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。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

[海外データ]

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<sup>33)</sup>。

### ■ 腎、腹膜透析時のクリアランス

	例数	モルヒネ	M3G	M6G
CL <sub>CAPD</sub> (mL/min)	10	4.1±1.4	3.2±0.7	3.0±0.8
CL <sub>R</sub> (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、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

### 血液透析

[海外データ]

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<sup>34)</sup>。

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<sup>35)</sup>。

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-グルクロニド、モルヒネ-6-グルクロニドをそれぞれ47.3±7.8%、40.0±8.1%が除去された<sup>36)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはモルヒネ塩酸塩水和物として1日30～120mgを1日1回経口投与する。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**

該当資料なし

**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 本剤の成分及び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

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 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 本剤は徐放性製剤であることから、急激な血中濃度の上昇により重篤な副作用の発現を避けるため、服用に際してカプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用するよう指示すること。[14.2.1 参照]
- 8.2 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]
- 8.3 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に注意すること。
- 8.4 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 8.5 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 8.6 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。[14.2.3 参照]

<解説>

8.1 本剤は速放性顆粒と徐放性顆粒が配合されたカプセル剤\*であり、この粒をつぶすことのないよう、そのままかまずに服用するよう患者に指示する必要がある。

\*本剤は、マルチプルユニットタイプの製剤であり、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定剤を練合して製した核粒に水溶性コーティングを施して製する速放性顆粒と、速放性顆粒に放出制御膜による徐放性コーティングを施して製する徐放性顆粒を混合してカプセルに充填したカプセル剤である。

8.4、8.5、8.6 類薬での記載内容をふまえ、設定した。本剤投与中、増量時には副作用の発現に注意し、また、十分な対策が必要である。

また、本剤は医療用麻薬製剤であり、その取扱いにおいては、医療目的外に使用されることのないよう、保管に留意し、不要となった麻薬は医療機関に返却した上で廃棄する等の処置が適切であることから、設定している（「Ⅷ. 11. 適応上の注意」の項 14.2.3 参照）。

## 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<sup>37,38</sup>。

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

なお、新生児、乳児には、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。呼吸抑制の感受性が高い。

<解説>

臨床試験では20歳以上の患者を対象としていたため、設定した。

(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。	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。[8.2 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 イレウス（1%）、腸管麻痺（0.5%）、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、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

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
過敏症		そう痒	発疹
精神神経系	眠気	頭痛、めまい	不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗、痛覚過敏 <sup>注)</sup> 、アロディニア
消化器	嘔気、嘔吐、便秘	食欲不振、下痢、口渇	
循環器			不整脈、血圧変動、顔面潮紅
肝臓		AST (GOT)、AL-P、LDH、ビリルビンの上昇	
血液		貧血、白血球増多、好中球増多、リンパ球減少、血小板減少、血小板増多	
その他		排尿障害、倦怠感、発熱、BUN、クレアチニンの上昇	頭蓋内圧の亢進

注) 増量により痛みが増悪する。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験では 201 例中 101 例（50.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

その主なものは、嘔気、嘔吐、便秘等の消化器症状、眠気等であった。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、イレウス、腸管麻痺、中毒性巨大結腸があらわれることがある。

■副作用の種類別発現状況

副作用の種類		発現件数
皮膚・皮膚付属器障害	痒痒（症）	1 (0.5)
	眼瞼痒痒感	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	嗄声	1 (0.5)
	頭痛	3 (1.5)
	尿閉	2 (1.0)
	めまい	2 (1.0)
精神障害	眠気	36 (17.9)
	健忘（症）	1 (0.5)
	傾眠	1 (0.5)
	幻覚	1 (0.5)
	指南力低下（見当識障害）	1 (0.5)
	せん妄	1 (0.5)
	不安増強	1 (0.5)
消化管障害	嘔気	43 (21.4)
	嘔吐（増悪を含む）	34 (16.9)
	便秘（増悪を含む）	27 (13.4)
	イレウス	1 (0.5)
	下痢	3 (1.5)
	胸やけ	1 (0.5)
	食欲不振	5 (2.5)
	胃不快感	1 (0.5)
	小腸閉塞	1 (0.5)
	腹痛	1 (0.5)
	胃重感	1 (0.5)
	舌苔	1 (0.5)
	腸管麻痺	1 (0.5)
	食道狭窄	1 (0.5)
	胃腸症状（胃腸部不快）	1 (0.5)
肝臓・胆管系障害	AL-P 上昇	5 (2.5)
	LDH 上昇	4 (2.0)
	AST (GOT) 上昇	3 (1.5)
	ALT (GPT) 上昇	1 (0.5)
	ビリルビン上昇	3 (1.5)

副作用の種類		発現件数
代謝・栄養障害	口渇	4 (2.0)
	AG 比異常	1 (0.5)
	高カリウム血症	1 (0.5)
	血中コレステロール減少	1 (0.5)
	血清総蛋白減少	1 (0.5)
心・血管障害（一般）	血圧上昇	1 (0.5)
心拍数・心リズム障害	心房細動	1 (0.5)
呼吸器系障害	呼吸困難	1 (0.5)
	息苦しい	1 (0.5)
	間質性肺炎	1 (0.5)
赤血球障害	貧血	1 (0.5)
	赤血球数減少	3 (1.5)
	ヘマトクリット値減少	3 (1.5)
	ヘモグロビン量減少	3 (1.5)
白血球・網内系障害	白血球数増多	4 (2.0)
	好酸球減少	1 (0.5)
	好中球増多	2 (1.0)
	リンパ球減少	4 (2.0)
	リンパ球増多	1 (0.5)
	単球減少	1 (0.5)
血小板・出血凝血障害	血小板数増加	3 (1.5)
	血小板数減少	3 (1.5)
泌尿器系障害	排尿障害増悪	1 (0.5)
	排尿困難	1 (0.5)
	腎機能障害	1 (0.5)
	血中クレアチニン上昇	2 (1.0)
	BUN 上昇	4 (2.0)
	尿蛋白陽性	1 (0.5)
一般的全身障害	倦怠（感）	2 (1.0)
	発熱	2 (1.0)
	気分不良	1 (0.5)

（承認時資料）

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 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は持続性製剤であることから、早期に除痛を必要とする場合は、速溶性製剤を用いることが望ましい。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用するように指示すること。[8.1 参照]

14.2.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.3 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。[8.6 参照]

14.2.4 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。

#### <解説>

14.1.1 類薬での記載状況をふまえ、設定している。本剤は持続性製剤であることから、状況に応じてレスキュードーズを適切に追加する必要がある（「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項7.2参照）。

14.2 乱用や誤用を防止し、本剤を適切に使用してもらうため、患者には、服用方法以外に下記の注意事項をあらかじめ指導する必要がある（「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項も参照のこと）。

- ①本剤を目的外に使用しない、あるいは他人に譲渡しない。
- ②本剤を子供の手の届かないところに保管する。
- ③PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用する。
- ④本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却する。
- ⑤本剤は徐放性製剤であるため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用する。
- ⑥眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤服用中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しない。
- ⑦本剤の服用により便秘、嘔気、嘔吐、眠気などの副作用があらわれることがあり、それに対する対策が必要である。

## 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）等の多彩な作用を示す<sup>39) 40)</sup>。

#### ■モルヒネの一般薬理の概要<sup>39)</sup>

試験項目	動物	症状
中枢神経系	一般症状 <sup>40)</sup>	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	ウサギ（静注） 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	イヌ（静注）	呼吸数 1～10mg/kg：27～55%減少
動脈血 (Pao <sub>2</sub> , Paco <sub>2</sub> )		1～10mg/kg：Pao <sub>2</sub> は30～39%低下し、Paco <sub>2</sub> は17～39%上昇
血圧		0.1、0.3mg/kg <sup>40)</sup> ：一過性の上昇 1～10mg/kg：用量依存的な下降
心拍数		1～10mg/kg：増加傾向
心電図		10mg/kg：S波の下降、T波の増高
心筋収縮力		0.1～10mg/kg：一定の傾向を示さず
冠血流量		1～10mg/kg：一過性の増加後減少
脳脊髄圧		1～10mg/kg：5.2～14.5cm H <sub>2</sub> O 上昇
脳血流量		1、3mg/kg：約53%増加
大腿動脈血流量		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 <sup>40)</sup>	イヌ（静注） 0.03、0.1mg/kg：亢進 1、3mg/kg：抑制
	大腸運動 <sup>40)</sup>	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

(LD<sub>50</sub>、mg/kg)<sup>41)</sup>

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<sup>42)</sup>。

(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<sup>37)</sup>。

(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 <sup>※</sup>
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にレバーを押した回数をもとに判定（比率累進実験法）

### ■薬物依存の型とその特徴及び代表薬<sup>43)</sup>

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	≡	≡	≡	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	≡	≡	≡	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	≡	0	≡	アンフェタミン、メタンフェタミン
コカイン型	興奮	≡	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	≡	LSD-25、メスカリン
有機溶媒型	抑制	+	(+)	(+)	トルエン、アセトン

≡：高度、≡：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<sup>44)</sup>

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

\*\*：p<0.01 \*p<0.05（対照群との比較、 $\chi^2$ 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：パシーフカプセル 30mg、パシーフカプセル 60mg、パシーフカプセル 120mg  
劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一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

設定されていない

### 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：あり

### 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：

モルヒネ硫酸塩水和物、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

販売名	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
パシーフカプセル 30mg	2005年9月30日	21700AMZ00737	2005年12月16日	2006年4月12日
パシーフカプセル 60mg		21700AMZ00738		
パシーフカプセル 120mg		21700AMZ00739		

### 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
パシーフカプセル 30mg	8114005N1020	8114005N1020	117096201	620003165
パシーフカプセル 60mg	8114005N2027	8114005N2027	117097901	620003166
パシーフカプセル 120mg	8114005N3023	8114005N3023	117098601	620003167

#### 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 12<sup>th</sup>. 1994 : 966.
- 4) Drustrup, J. et al. : *Int. J. Pharm.* 1991 ; 71 (1-2) : 105-116.
- 5) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの国内第Ⅲ相試験成績② (社内資料)
- 6) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの国内第Ⅲ相試験成績① (社内資料)
- 7) 野崎 正勝 : *日本薬剤師会雑誌*. 1995 ; 47 (3) : 351-356.
- 8) Martin, W. R. et al. : *Physiol. Pharmacol. Volume 1. Academic Press.* 1963 : 275-312.
- 9) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの薬理試験成績 (社内資料)
- 10) Neumann, P. B. et al. : *Pain.* 1982 ; 13 (3) : 247-252. (PMID : 7122112)
- 11) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 12) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 13) Irely, N. S. et al. : *Am. J. Clin. Pathol.* 1974 ; 61 (6) : 778-784. (PMID : 4832116)
- 14) モルヒネ塩酸塩水和物徐放性カプセルの薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 15) Milne, R. W. et al. : *Drug Metab. Rev.* 1996 ; 28 (3) : 345-472. (PMID : 8875123)
- 16) Ederoth, P. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004 ; 57 (4) : 427-435. (PMID : 15025740)
- 17) 松林 滋 : *麻酔*. 1986 ; 35 (9) : 1347-1357.
- 18) Gerdin, E. et al. : *J. Perinat. Med.* 1990 ; 18 (4) : 305-312. (PMID : 2262875)
- 19) Feilberg, V. L. et al. : *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1989 ; 33 (5) : 426-428. (PMID : 2800981)
- 20) 五郎丸 毅, 他 : *麻酔*. 1980 ; 29 (12) : 1526-1530.
- 21) Nordberg, G. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985 ; 27 (6) : 677-681. (PMID : 3987773)
- 22) Nordberg, G. et al. : *Anesthesiology.* 1983 ; 58 (6) : 545-551. (PMID : 6859584)
- 23) Nordberg, G. et al. : *Anesthesiology.* 1984 ; 60 (5) : 448-454. (PMID : 6546839)
- 24) Christopoulos, G. N. et al. : *J. Chromatogr.* 1972 ; 65 (3) : 507-519. (PMID : 5017432)
- 25) Woods, L. A. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1954 ; 112 (2) : 158-175. (PMID : 13212625)
- 26) Olsen, G. D. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975 ; 17 (1) : 31-35. (PMID : 47279)
- 27) Olsen, G. D. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975 ; 17 (6) : 667-684. (PMID : 1095281)
- 28) Boerner, U. et al. : *Drug Metab. Rev.* 1975 ; 4 (1) : 39-73. (PMID : 1204496)
- 29) Projean, D. et al. : *Xenobiotica.* 2003 ; 33 (8) : 841-854. (PMID : 12936704)
- 30) Pond, S. M. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1984 ; 9 (1) : 1-25. (PMID : 6362950)
- 31) Osborne, R. et al. : *Lancet.* 1988 ; 331 (8589) : 828. (PMID : 2895346)
- 32) Brunk, S. F. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974 ; 16 (1) : 51-57. (PMID : 4843237)
- 33) Pauli-Magnus, C. et al. : *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999 ; 14 (4) : 903-909. (PMID : 10328468)
- 34) Bion, J. F. et al. : *Intensive Care Med.* 1986 ; 12 (5) : 359-365. (PMID : 3771914)
- 35) Bastani, B. et al. : *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997 ; 12 (12) : 2802-2804. (PMID : 9430910)
- 36) Iversen, J. et al. : *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996 ; 7 (9) : 1515.
- 37) Harpel, H. S. et al. : *J. Pharm. Sci.* 1968 ; 57 (9) : 1590-1597. (PMID : 5691861)
- 38) Lahijani, M. S. et al. : *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.* 2004 ; 28 : 85-96.
- 39) 新谷 成之, 他 : *日本薬理学雑誌*. 1982 ; 79 (3) : 173-191.
- 40) 飯塚 宏美, 他 : *実中研・前臨床研究報*. 1981 ; 7 (3) : 279-321.
- 41) 満園 東治, 他 : *基礎と臨床*. 1987 ; 21 (17) : 6501-6508.

- 42) Das, R. K. et al. : Indian J. Med. Res. 1982 ; 75 : 112-117. (PMID : 7085007)
- 43) 栗山 欽也, 他編 : 医科薬理学 (第3版). 南山堂. 1988 : 230.
- 44) 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

該当しない

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

モルヒネ塩酸塩水和物は、経口剤（速放性製剤）、坐剤、注射剤として世界中で広く使用されているが、モルヒネ塩酸塩水和物の経口徐放性製剤であるパシーフは日本以外では承認されていない。

### **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**

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

該当しない

