

# 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(1998年9月)に準拠して作成

劇薬 麻薬 処方箋医薬品

日本薬局方 モルヒネ塩酸塩注射液

**モルヒネ塩酸塩注射液10mg「タケダ」**

**モルヒネ塩酸塩注射液50mg「タケダ」**

**モルヒネ塩酸塩注射液200mg「タケダ」**

MORPHINE HYDROCHLORIDE INJECTION 10 mg., 50 mg. & 200 mg.

剤形	水性の注射剤
規格・含量	10mg：1管(1mL)中 モルヒネ塩酸塩水和物 10mg 含有 50mg：1管(5mL)中 モルヒネ塩酸塩水和物 50mg 含有 200mg：1管(5mL)中 モルヒネ塩酸塩水和物 200mg 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・ 発売年月日	製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日 10mg：2009年3月10日* 1950年9月1日 1925年 1948年3月1日(再発売) 50mg：2009年3月10日* 1995年6月2日 1995年6月16日 200mg：2009年3月10日* 2001年7月6日 2001年8月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：武田薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

\*：販売名変更に伴い、新販売名の製造販売承認年月日を記載

本IFは2020年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# IF 利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けされる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

---

## I：概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 2

## II：名称に関する項目

1. 販 売 名
  - 1-1 和 名 ..... 3
  - 1-2 洋 名 ..... 3
  - 1-3 名称の由来 ..... 3
2. 一 般 名
  - 2-1 和 名 (命名法) ..... 3
  - 2-2 洋 名 (命名法) ..... 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) ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS 登録番号 ..... 4

## III：有効成分に関する項目

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

## IV：製剤に関する項目

1. 剤 形
  - 1-1 剤形の区別、規格及び性状 ..... 7

1-2	溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	7
1-3	注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7
2	製剤の組成	
2-1	有効成分（活性成分）の含量	7
2-2	添加物	7
3	製剤の各種条件下における安定性	8
4	他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
5	混入する可能性のある夾雑物	27
6	製剤中の有効成分の確認試験法	27
7	製剤中の有効成分の定量法	27
8	容器の材質	27
9	その他	27

## V：治療に関する項目

1	効能又は効果	28
2	用法及び用量	28
2-1	用法・用量	28
2-2	用法・用量に関連する使用上の注意	29
3	臨床成績	
3-1	臨床効果	29
3-2	臨床薬理試験：忍容性試験	29
3-3	探索的試験：用量反応探索試験	30
3-4	検証的試験	30
3-5	治療的使用	33

## 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	34
2	薬理作用	
2-1	作用部位・作用機序	34
2-2	薬効を裏付ける試験成績	34

## VII：薬物動態に関する項目

1	血中濃度の推移・測定法	
1-1	治療上有効な血中濃度	36
1-2	最高血中濃度到達時間	36
1-3	通常用量での血中濃度	36
1-4	中毒症状を発現する血中濃度	43

2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 吸収速度定数	43
2-2 バイオアベイラビリティ	43
2-3 消失速度定数	43
2-4 クリアランス	44
2-5 分布容積	44
2-6 血漿蛋白結合率	44
3. 吸 収	44
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	44
4-2 胎児への移行性	45
4-3 乳汁中への移行性	46
4-4 髄液への移行性	47
4-5 その他の組織への移行性	49
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	50
5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	50
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	50
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	50
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	51
6. 排 泄	
6-1 排泄部位	51
6-2 排 泄 率	51
6-3 排泄速度	51
7. 透析による除去率	
7-1 腹膜透析	52
7-2 血液透析	52
7-3 直接血液灌流	52

## 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	53
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
2-1 禁忌内容とその理由	53
2-2 原則禁忌内容とその理由	53
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	54
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	54
5. 慎重投与内容とその理由	54
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	55

7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	56
7-2 併用注意とその理由	56
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	57
8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	58
8-3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	59
8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	59
9. 高齢者への投与	59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	59
11. 小児等への投与	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
13. 過量投与	60
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	60
15. その他の注意	61
16. その他	61

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	62
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	63
2-2 反復投与毒性試験	63
2-3 生殖発生毒性試験	63
2-4 その他の特殊毒性	63

## Ⅹ：取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	66
2. 貯法・保存条件	66
3. 薬剤取扱い上の注意点	66
4. 承認条件	66
5. 包装	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	67
9. 薬価基準収載年月日	67
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	67
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67

12. 再審査期間	67
13. 長期投与の可否	68
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	68
15. 保険給付上の注意	68

## X I : 文 献

1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	71

## X II : 参考資料

## X III : 備 考

# 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 Sertürner F.W.により、初めてあへんから抽出単離されたといわれている。その後、1925年 Gulland J.M.と Robinson R.がその構造式を提案し、1952年米国の Gates M.らにより全合成が成功し、その構造が確定した。

モルヒネ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1925年より1管1mL中にモルヒネ塩酸塩水和物10mg含有の注射剤を発売し、その後、発売を一時中断したが、1948年に再開した。

一方、外国では1980年代から、特に末期癌患者の疼痛緩和並びに quality of life (QOL)の向上を目的として、モルヒネ注射液の持続注入法が行われており、特に英国などのホスピスでは持続皮下注が多用されている。わが国でも、1986年、WHOから「がん疼痛治療法」が発表されてのち、末期癌患者の疼痛緩和にモルヒネが広く使用されるようになり、その結果、新しい鎮痛法としての持続点滴静注及び持続皮下注が急速に普及し、従来の承認用量を大幅に上回る用量が投与されるようになった。

しかし、わが国ではこれらの持続注入法に対応する製剤として、日本薬局方「モルヒネ塩酸塩注射液」があるが、1管1mL中モルヒネ塩酸塩水和物10mg含有の製剤しか発売されておらず、高用量を投与する場合には多数のアンプルカットが必要となり、調製に手間がかかること、また、保管スペースもそれだけ必要となることから、癌患者に限り、必要量投与への用法・用量の変更及びより便利な大用量または高濃度製剤の必要性が実地診療の場から強く要望されてきた。

臨床試験は、モルヒネ塩酸塩水和物が麻薬製剤であり、また、モルヒネ塩酸塩注射液が癌患者の疼痛治療に使用されていることから、第Ⅰ相、第Ⅱ相試験は実施せず、第Ⅲ相試験を実施した。臨床試験の結果から、モルヒネ塩酸塩注射液は持続点滴静注又は持続皮下注による癌疼痛の治療において有用性が認められ、1995年3月8日に「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に対する効能・効果及び持続点滴静注又は持続皮下注の用法・用量並びに50mg/5mL製剤の承認を受けた。

その後、モルヒネの血中濃度を維持するためには、24時間持続点滴静注が必要となるが、この方法は、必要以上に患者の行動を制限し、また、夜間の睡眠が妨げられることから、化学療法等の24時間持続点滴静注の必要がない患者のモルヒネ投与においては、患者への行動制限を強いることの少ない持続皮下注が推奨されてきた。しかし、持続皮下注では1カ所からの投与可能な最大用量は1日およそ24mLといわれ、1%モルヒネ塩酸塩注射液では1日のモルヒネ塩酸塩水和物投与量が240mgまでの患者に限られる等の理由から、更に高濃度製剤の開発が望まれ、2001年2月14日に200mg/5mL(4%)製剤が承認を受けた。

2004年12月7日にモルヒネ塩酸塩注射液10mg・50mgが「激しい疼痛時における鎮痛」「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に対して、硬膜外及びくも膜下投与で、用法・用量が追加承認され、モルヒネ塩酸塩注射液200mgを含めて皮下及び静脈内投与の効能・効果が「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」から「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に変更された。

さらに、医療事故防止の観点から、販売名を「塩酸モルヒネ注射液」から「モルヒネ塩酸塩注射液10mg「タケダ」」、「モルヒネ塩酸塩注射液50mg「タケダ」」、「モルヒネ塩酸塩注射液200mg「タケダ」」に変更して、2009年3月10日に承認された。



## 2. 製品の特徴及び有用性

---

- (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し、特に深部痛、内臓痛に強い鎮痛作用を示す。
- (2) 延髄の咳嗽中枢に直接作用して咳反射を抑制することにより、鎮咳作用を示す。
- (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。
- (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、麻酔前投薬、麻酔の補助、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対し、皮下及び静脈内投与で有用性が認められている。
- (5) 激しい疼痛時における鎮痛、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛に対し、硬膜外及びくも膜下投与で有用性が認められている（モルヒネ塩酸塩注射液 10mg「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg「タケダ」）。
- (6) 製剤的にはモルヒネ塩酸塩水和物 10mg/1mL（1%）製剤、50mg/5mL（1%）製剤及び 200mg/5mL（4%）製剤があり、用途により使い分けが可能である。
- (7) 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薬物依存、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退薬症候、呼吸抑制、錯乱、せん妄、無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれることが報告されている。

## Ⅱ：名称に関する項目

### 1. 販売名 \_\_\_\_\_

#### 1-1 和名 \_\_\_\_\_

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」

モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

#### 1-2 洋名 \_\_\_\_\_

MORPHINE HYDROCHLORIDE INJECTION 10mg.

MORPHINE HYDROCHLORIDE INJECTION 50mg.

MORPHINE HYDROCHLORIDE INJECTION 200mg.

#### 1-3 名称の由来 \_\_\_\_\_

日本薬局方による。

### 2. 一般名 \_\_\_\_\_

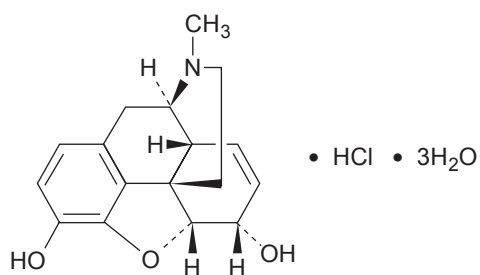
#### 2-1 和名(命名法) \_\_\_\_\_

モルヒネ塩酸塩水和物 (JAN)

#### 2-2 洋名(命名法) \_\_\_\_\_

Morphine Hydrochloride Hydrate (JAN)

### 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) \_\_\_\_\_

(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：MH-15（モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」）、  
MH-200（モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」）

7. CAS 登録番号

---

6055-06-7

57-27-2：Morphine

52-26-6：Morphine Hydrochloride

### Ⅲ：有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

毒薬、麻薬

#### 2. 物理化学的性質

##### 2-1 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(第十七改正日本薬局方)

##### 2-2 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。

(第十七改正日本薬局方)

##### ■本品 1g を溶解するのに必要な溶媒量

溶 媒	必 要 量
ギ酸	約 1.5mL
水	17.5mL
水 (熱湯)	0.5mL
メタノール	約 80mL
エタノール (95)	52mL
温エタノール (95) (60℃)	6mL
ジエチルエーテル	10000mL 以上

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

##### 2-3 吸湿性

該当資料なし

##### 2-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 200℃ (分解)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

##### 2-5 酸塩基解離定数

pKa (20℃)：8.0、9.9 (モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

##### 2-6 分配係数

LogP (octanol/pH7.4)：- 0.1 (モルヒネ)

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

LogP [octanol/phosphate buffer、pH7.4 (21℃)]：- 0.06 (モルヒネ)<sup>1)</sup>

##### 2-7 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。

(第十七改正日本薬局方)

### 3. 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。

(第十七改正日本薬局方)

(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室温で急速に分解し、沈殿の原因となる。

(The Pharmaceutical Codex 12<sup>th</sup> 1994, 966)

(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・品質保証部)

### 4. 有効成分の確認試験法

---

日局「モルヒネ塩酸塩水和物」確認試験による。

### 5. 有効成分の定量法

---

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

#### 1-1 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：水性の注射剤

規 格：本品は定量するとき、表示量の 93～107% に対応するモルヒネ塩酸塩水和物 ( $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  : 375.84) を含む。

性 状：本品は無色～微黄褐色澄明の液で、光によって徐々に黄褐色を帯びる。

#### 1-2 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

注射液の pH、浸透圧比

	モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」	モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」	モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」
pH	2.5～5.0		
浸透圧比*	約 0.2		約 0.6

※：生理食塩液に対する比

#### 1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素を封入している。

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分（活性成分）の含量

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」

1 管（1mL）中に、モルヒネ塩酸塩水和物 10mg を含有。

モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

1 管（5mL）中に、モルヒネ塩酸塩水和物 50mg を含有。

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

1 管（5mL）中に、モルヒネ塩酸塩水和物 200mg を含有。

#### 2-2 添 加 物

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、50mg 「タケダ」

pH 調整剤

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

1 管中に亜硫酸水素ナトリウム 0.5mg、pH 調整剤を含有。

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 長期保存試験

剤形	保存条件	保存形態	保存期間	結果
モルヒネ酸塩注射液 10mg	室温	ガラスアンプル+紙箱	60 ヶ月	変化なし
モルヒネ酸塩注射液 50mg	室温	ガラスアンプル+紙箱	60 ヶ月	変化なし
モルヒネ酸塩注射液 200mg	25℃、60% RH	ガラスアンプル+紙箱	60 ヶ月	変化なし

(武田薬品・品質保証部)

#### (2) 高温保存における安定性 (保存条件：40℃、50℃、保存形態：ガラスアンプル)

##### ■モルヒネ塩酸塩注射液 (10mg/1mL、50mg/5mL)

試料	No	保存条件	外 観	pH	残存率 (%) (HPLC)	
10mg/1mL	I	イニシャル	無色澄明の液	3.2	100	
		40℃	2 ヶ月	変化なし	3.2	99.9
			4 ヶ月	変化なし	3.3	100.4
			6 ヶ月	変化なし	3.4	100.2
		50℃	1 ヶ月	変化なし	3.4	100.5
			2 ヶ月	変化なし	3.4	99.8
	3 ヶ月		変化なし	3.4	100.3	
	II	イニシャル	無色澄明の液	3.0	100	
		40℃	2 ヶ月	変化なし	3.1	100.7
			4 ヶ月	変化なし	3.2	100.0
			6 ヶ月	変化なし	3.3	100.7
		50℃	1 ヶ月	変化なし	3.2	100.5
2 ヶ月			変化なし	3.2	100.6	
3 ヶ月	変化なし		3.3	98.8		
50mg/5mL	III	イニシャル	無色澄明の液	3.2	100	
		40℃	2 ヶ月	変化なし	3.2	100.1
			4 ヶ月	変化なし	3.2	99.6
			6 ヶ月	変化なし	3.3	99.9
		50℃	1 ヶ月	変化なし	3.2	99.9
			2 ヶ月	変化なし	3.3	100.1
3 ヶ月	変化なし		3.3	100.1		

(試験実施：大日本製薬株式会社)

(3) 低温及び凍結保存における安定性

高濃度・高含量（200mg/5mL）製剤は、保存状態によっては可逆的なモルヒネ塩酸塩水和物の析出が生じる可能性があり、高濃度製剤について検討した。

1) 低温保存における外観変化

保存形態：ガラスアンプル

保存条件：1℃及び5℃（静置及び振盪\*）

■モルヒネ塩酸塩注射液（200mg/5mL）

（検体数：各10本）

1℃			5℃		
期間(日)	静置	振盪*	期間(日)	静置	振盪*
3	無色澄明の液	無色澄明の液	4	無色澄明の液	無色澄明の液
6	変化なし	変化なし	7	変化なし	変化なし
11	変化なし	変化なし	12	変化なし	変化なし
13	変化なし	変化なし	14	変化なし	変化なし
20	変化なし	変化なし	21	変化なし	変化なし
24	結晶を認める (2/10)	変化なし	25	変化なし	変化なし

\*：適宜アンプルを激しく振る。

2) 凍結後、室温解凍した際の溶解性

－5℃で凍結後、室温で解凍する操作（解凍時にはアンプルを時々軽く振盪する）を5回くり返した結果、試験した10検体全て、いずれの操作時においても、解凍時の状態は無色澄明であった。

3) 凍結後、低温解凍した際の溶解性

－5℃で凍結後、5℃にて静置下解凍し、11日間保存後に溶解性を検討した結果、試験した10検体全てに結晶の析出が認められた。しかし、これらの結晶は40℃の温浴中で2分以内に溶解した。

4) 凍結後、低温解凍した際の品質

－5℃で凍結後、5℃にて静置下解凍し、10日間保存した試料に認められる結晶を約40℃の温浴中で溶解し、品質を未処理品（室温保存）と比較した結果、凍結解凍による品質への影響は認められなかった。

■凍結・低温解凍品の品質

（検体数：各10本）

測定試料	外観 <sup>注2)</sup>	pH	T% <sup>注3)</sup> (400nm)	含量 (%)	類縁物質 質量 (%)	不溶性微粒子数	
						10µm以上	25µm以上
凍結・低温解凍品 (凍結→5℃・10日) <sup>注1)</sup>	無色澄明 0/10	3.5	98.3	101.6	ND <sup>注4)</sup>	0	0
未処理品（対照）	無色澄明 0/10	3.6	98.0	101.3	ND <sup>注4)</sup>	2	0

注1) 5℃・10日保存後も結晶の残存が全てのアンプルに認められたが、残存結晶は約40℃の微温湯中で振盪することにより2分以内に溶解した。

注2) 結晶の加温（約40℃）溶解後の目視による色調及び不溶性異物の観察結果を示す。

注3) T (transmittance / 透過率)

注4) ND (not detected / 検出限界 0.05%)

(MH-200 共同社内資料)



(4) 光に対する安定性

保存形態：ガラスアンプル

保存条件：120 万 lx・h

■モルヒネ塩酸塩注射液（10mg/1mL、50mg/5mL）

試料	No	保存条件	外観	pH	残存率 (%) (HPLC)
10mg/1mL	I	開始時	無色澄明の液	3.2	100
		120 万 lx・h	変化なし	3.1	99.3
	II	開始時	無色澄明の液	3.0	100
		120 万 lx・h	変化なし	3.1	98.4
50mg/5mL	III	開始時	無色澄明の液	3.2	100
		120 万 lx・h	変化なし	3.2	99.5

(試験実施：大日本製薬株式会社)

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 試験方法

試験 I（1% 製剤使用）

各種輸液類にはその製品の全量にモルヒネ塩酸塩水和物 10mg（液量 1mL）又は 50mg（液量 5mL）を混合した。

その他の薬剤との配合は、モルヒネ塩酸塩水和物 50mg（液量 5mL）に全量が 20mL（持続皮下注用）、または 100mL（持続点滴静注用）になるよう生理食塩液で希釈した。

No.52～57、73～77 の配合はモルヒネ塩酸塩水和物 10mg（液量 1mL）に各薬剤の液量を加えた合計量で試験を行った。

試験 II（4% 製剤使用）

各種輸液類にはその製品の全量にモルヒネ塩酸塩水和物 200mg（液量 5mL）を混合した。

その他の薬剤との配合は、モルヒネ塩酸塩水和物 200mg（液量 5mL）に全量が 20mL（持続皮下注用）、または 100mL（持続点滴静注用）になるよう生理食塩液で希釈した（一部薬剤を除く）。

(2) 保存条件

1) 保存方法：室内散光下（試験 I では IVH でビタミン剤配合時は遮光、試験 II では光に不安定な薬剤との配合時は遮光）。

試験 II のバルーン内保存ではバクスターインフェューザー 7 日タイプ（バクスター社製）を使用した。

2) 試験温度：室温

(3) 測定項目及び測定時間

1) 外観（色相、澄明度）：配合直後、1、3、6、24、48 時間

2) pH、モルヒネ含量：配合直後、6、24、48 時間

\* IVH でビタミン剤配合時は 24 時間までとした。試験 I では生理食塩液とモルヒネ塩酸塩注射液のみの配合では、3、7、14 日後についても観察した。

試験 II ではバルーン内保存並びに麻酔薬（ケタラール 50、マーカイン、カルボカイン）及びキシロカインとの配合では 7、14、30 日後についても観察した。

(4) モルヒネ定量法

試験Ⅰ（1%製剤使用）

「塩酸モルヒネ製剤およびアヘンアルカロイド含有製剤の液体クロマトグラフ法によるモルヒネの定量法」麻薬技術委員会：医薬品研究，23（5），649（1992）<sup>2)</sup>に準拠。

試験Ⅱ（4%製剤使用）

第十四改正日本薬局方 各条「塩酸モルヒネ注射液」の定量法に準拠。

(5) 試験薬剤

モルヒネ塩酸塩注射液と併用される薬剤の中で汎用され、医療機関から配合変化試験の要望の多かった製品を選択した。そのため、日本で承認されている「効能・効果」、「用法・用量」等と一致しない場合もあり、あくまでも1つの目安として記載した。

なお、試験薬剤の残存率は測定しなかった。

ご使用に際しては、本剤及び配合される薬剤の添付文書などをご参照ください。

(6) 試験実施期間

試験Ⅰ（1%製剤使用）

配合 No.1～44、51、58～72、78 1995年5月～8月

配合 No.45～50 1997年3月～5月

配合 No.79 2001年3月

配合 No.52～57、73～77 2005年2月

試験Ⅱ（4%製剤使用）

配合 No.82～131 2000年6月～9月

配合 No.80、81 2000年10月～11月

(7) 配合量と結果（表参照）

- 配合 No.9、15、21、27 のミネラルイン注は経時的に退色するが、これはコロイド粒子が小さくなるためと考えられた。
- 配合 No.20、22、26、28 のマルタミン注射用はアミノトリパ1号または2号に配合した場合、ビタミン B<sub>1</sub> の低下（6時間後の残存率：約85%、24時間後：約50%）が認められた。
- 配合 No.61 及び No.95 のメチロン注 25% は経時的に着色（黄色に変化）した。
- 配合 No.82 及び No.83 のバルーン内での安定性においては、配合7日よりモルヒネ塩酸塩含量が増加した。これは保存中の水分の蒸発によると考えられた。添付のディスペンサーバッグに入れて保存した場合、含量の増加は軽減した（配合 No.80 及び 81）。
- 配合 No.104 の5-FU 協和は配合6時間後に結晶が析出し、モルヒネ塩酸塩含量が低下した。
- 配合 No.120 のアスコルビン酸注 25% 「サイ」は24時間後に微量の結晶が析出した。
- 配合 No.128 のリンデロン注は配合3時間後に結晶が析出し、モルヒネ塩酸塩含量が低下した。

(8) 配合注射剤の商品名、メーカー名

2001年7月（52～57、73～77のみ2005年2月）時点のものである。

■配合注射剤一覧

製品名	配合 No	製品名	配合 No
アクチット注	59, 93	ドルミカム注	110, 126
アスコルビン酸注 25% 「サワイ」	120, 121	ドロレプタン	60, 94
アタラックス -P 注射液 (50mg/mL)	63, 71, 97, 123	ネオアミュー	88
アドナ (AC-17) 注射液	68, 103	ネオラミン・マルチ V	46, 47, 49, 50
アドナ (AC-17) 注射液 (静脈用)	67, 102	ハイカリック NC-L	29, 33, 35
アナペイン注 2mg/mL	77	ハイカリック NC-H	30, 34, 36
アミカリック	51, 91	ハイカリック NC-N	88, 89, 90
アミゼット XB	32, 35, 36, 90	ピーエヌツイン -1 号	8, 9, 10
アミノトリパ 1 号	20, 21, 22	ピーエヌツイン -1 号 I 層	5, 7
アミノトリパ 1 号下室	17, 19	(アリメール -1 号)	
(トリパレン 1 号)		ピーエヌツイン -3 号	14, 15, 16
アミノトリパ 2 号	26, 27, 28	ピーエヌツイン -3 号 I 層	11, 13
アミノトリパ 2 号下室	23, 25	(アリメール -3 号)	
(トリパレン 2 号)		ピーエヌツイン -1 号 II 層	6, 7
アミノトリパ 1 号上室	18, 19	(モリプロン F)	
(アミパレン)		ピーエヌツイン -3 号 II 層	12, 13
アミノトリパ 2 号上室	24, 25	(モリプロン F)	
(アミパレン)		ヒベルナ注	105
アミパレン	18, 19, 24, 25	5-FU 注 250 協和	69, 104
アリメール -1 号	5, 7	5% ブドウ糖注射液	3, 4, 85
アリメール -3 号	11, 13	プリンペラン注射液	64, 78, 99, 124
10% ES ポリタミン注射液	39, 41, 42	フルカリック 1 号大室	52
12% イスポール S 注射液	40, 43, 44	フルカリック 1 号混合後	53
エレメンミック注	47, 50	フルカリック 2 号大室	54
大塚生食注	1, 81, 83, 84	フルカリック 2 号混合後	55
大塚糖液 5%	3	フルカリック 3 号大室	56
ガスター注射用 20mg	106, 107	フルカリック 3 号混合後	57
1% カルボカイン注	75	水溶性プレドニン 50mg	65, 100
2% カルボカイン注	113	プロスタルモン・F 注射液 1000	66, 101
キシロカインポリアンブ 1%	76	ヘパリンナトリウム注 「シミズ」	115, 116
点滴用キシロカイン 10%	72, 130	0.3% ペルカミンエス注射液	73
強力ネオミノファーゲンシー	118	マーカイン注 0.25%	74
グルノン -5%	85	マーカイン注 0.5%	111
ケタラール 10	108	マルタミン注射用	8, 10, 14, 16, 20, 22, 26, 28, 86, 87
ケタラール 50	131	ミネラル注	9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28, 87
25mg コントミン注	98	ミラクリッド注射液	112
ザンタック注射液	109, 125	メチロン注 25%	61, 95
生理食塩液	1, 2, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 78, 79, 81, 83, 84, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 112, 114, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131	モリプロン F	6, 7, 12, 13
セレネース注射液	62, 70, 96, 122	モリヘパミン	31, 33, 34, 89
ソリタ -T3 号	58, 92	ユニカリック L	45, 46, 47
タガメット注射液 200mg	114, 127	ユニカリック N	48, 49, 50, 86, 87
トリパレン 1 号	17, 19	リハビックス -K3 号	37, 41, 43
トリパレン 2 号	23, 25	リハビックス -K4 号	38, 42, 44
		リンデロン注	79, 119, 128
		リンデロン注 20mg	129
		ロピオン注	117

試験 I (1%製剤使用)

1) 各種輸液類と電解質・ビタミン剤との配合

(モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL)

配合 No.	配合注射液		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	3日	7日	14日
	商品名(メーカー名)	含量/液量								備考		
1	大塚生食注 [生理食塩液] (大塚工場)	0.9% /100mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	5.58	—	—	5.59	5.64	5.35	5.40	5.34	5.43
			含量	100	—	—	99.5	100.6	99.2	100.3	100.6	102.3
2	生理生食液「シミズ」 (清水-武田)	0.9% /500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	5.72	—	—	5.63	5.52	5.53	5.53	5.70	5.52
			含量	100	—	—	99.7	95.7	96.9	99.5	99.5	96.4
3	大塚糖液5% [5%ブドウ糖注射液] (大塚工場)	5% /100mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	5.46	—	—	5.26	5.90	5.85			
			含量	100	—	—	101.1	101.5	99.5			
4	ブドウ糖注射液「シミズ」5% (大塚工場)	5% /500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	5.60	—	—	5.41	5.16	5.26			
			含量	100	—	—	100.1	95.7	96.4			
5	ピーエヌツイン-1号I層 (味の素ファルマ) (アリメール-1号・ 味の素ファルマ)	800mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	4.57	—	—	4.61	4.59	4.58			
			含量	100	—	—	100.6	99.4	98.2			
6	ピーエヌツイン-1号II層 (味の素ファルマ) (モリプロンF・ 味の素ファルマ)	200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	5.94	—	—	5.66	5.89	5.47			
			含量	100	—	—	102.2	99.4	100.4			
7	ピーエヌツイン-1号I層 (味の素ファルマ) ピーエヌツイン-1号II層 (味の素ファルマ)	800mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	4.93	—	—	4.89	4.93	4.95			
		200mL	含量	100	—	—	101.3	98.8	98.7			
8	ピーエヌツイン-1号 (味の素ファルマ) マルタミン注射用 <sup>注1</sup> (三共)	1000mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)		
			pH	5.01	—	—	4.97	4.94	—			
		1瓶(5mL)	含量	100	—	—	101.5	101.0	—			
9	ピーエヌツイン-1号 (味の素ファルマ) ミネラル注 (日本製薬-武田)	1000mL	外観	僅微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	4.96	—	—	4.87	4.93	4.94			
		2mL	含量	100	—	—	99.2	97.5	99.0			
10	ピーエヌツイン-1号(味の素ファルマ) マルタミン注射用 <sup>注1</sup> (三共) ミネラル注(日本製薬-武田)	1000mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)		
			pH	5.01	—	—	4.98	4.96	—			
		1瓶(5mL)	含量	100	—	—	101.4	102.4	—			
		2mL										

注1：マルタミン注射用の使用に当たって

・ビタミンの分解を防ぐため遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

含量：モルヒネ塩酸塩含量、配合直後を100とした残存率(%)で示す。以下同じ。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
11	ピーエヌツイン-3号I層 (味の素ファルマ) (アリメール-3号・ 味の素ファルマ)	800mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.56	—	—	4.57	4.49	4.52	
			含量	100	—	—	100.6	99.8	98.8	
12	ピーエヌツイン-3号II層 (味の素ファルマ) (モリプロンF・ 味の素ファルマ)	400mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.94	—	—	5.42	5.82	5.45	
			含量	100	—	—	98.3	97.9	97.4	
13	ピーエヌツイン-3号I層 (味の素ファルマ) ピーエヌツイン-3号II層 (味の素ファルマ)	800mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		400mL	pH	5.12	—	—	5.00	5.06	5.08	
			含量	100	—	—	99.5	100.2	99.3	
14	ピーエヌツイン-3号 (味の素ファルマ) マルタミン注射用 <sup>注1</sup> (三共)	1200mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
		1瓶(5mL)	pH	5.18	—	—	5.13	5.12	—	
			含量	100	—	—	100.3	99.2	—	
15	ピーエヌツイン-3号 (味の素ファルマ) ミネラル注(日本製薬-武田)	1200mL	外観	僅微黄色澄明	同左	同左	同左	殆ど無色澄明	同左	
		2mL	pH	5.12	—	—	5.00	5.10	5.08	
			含量	100	—	—	102.8	97.4	101.8	
16	ピーエヌツイン-3号(味の素ファルマ) マルタミン注射用 <sup>注1</sup> (三共) ミネラル注(日本製薬-武田)	1200mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
		1瓶(5mL)	pH	5.18	—	—	5.14	5.12	—	
			含量	100	—	—	99.1	99.4	—	
17	アミノトリパ1号下室 (大塚工場) (トリパレン1号・大塚工場)	1200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.50	—	—	4.47	4.49	4.54	
			含量	100	—	—	99.9	101.3	100.7	
18	アミノトリパ1号上室 (大塚工場) (アミパレン・大塚工場)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	6.55	—	—	6.59	6.60	6.50	
			含量	100	—	—	101.2	100.7	101.2	
19	アミノトリパ1号下室 (大塚工場) アミノトリパ1号上室 (大塚工場)	1200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		500mL	pH	5.24	—	—	4.91	5.00	5.24	
			含量	100	—	—	99.3	102.4	102.2	
20	アミノトリパ1号(大塚工場) マルタミン注射用 <sup>注2</sup> (三共)	800mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
		1瓶(5mL)	pH	5.53	—	—	5.49	5.46	—	
			含量	100	—	—	98.4	98.7	—	
21	アミノトリパ1号(大塚工場) ミネラル注(日本製薬-武田)	1700mL	外観	僅微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	殆ど無色澄明	
		2mL	pH	5.53	—	—	5.19	5.11	5.28	
			含量	100	—	—	100.2	102.5	102.0	
22	アミノトリパ1号(大塚工場) マルタミン注射用 <sup>注2</sup> (三共) ミネラル注(日本製薬-武田)	850mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
		1瓶(5mL)	pH	5.53	—	—	5.47	5.44	—	
			含量	100	—	—	99.9	99.9	—	

注1：マルタミン注射用の使用に当たって

- ・ビタミンの分解を防ぐため遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

注2：マルタミン注射用の使用に当たって

- ・ビタミンの分解を防ぐため遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。
- ・アミノトリパ1号又は2号に配合した場合、遮光条件下においてもビタミンB<sub>1</sub>のみ含量の低下(6時間後の残存率：約85%、24時間後：約50%)が認められた。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
23	アミノトリパ2号下室 (大塚工場) (トリパレン2号・大塚工場)	1200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.55	—	—	4.53	4.56	4.56	
			含量	100	—	—	99.8	100.2	101.4	
24	アミノトリパ2号上室 (大塚工場) (アミパレン・大塚工場)	600mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	6.92	—	—	6.44	6.48	5.77	
			含量	100	—	—	100.4	99.6	101.9	
25	アミノトリパ2号下室 (大塚工場) アミノトリパ2号上室 (大塚工場)	1200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		600mL	pH	5.53	—	—	4.99	5.02	5.27	
			含量	100	—	—	99.8	103.1	102.2	
26	アミノトリパ2号(大塚工場) マルタミン注射用 <sup>注2</sup> (三共)	900mL 1瓶(5mL)	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
			pH	5.54	—	—	5.49	5.47	—	
			含量	100	—	—	101.0	97.5	—	
27	アミノトリパ2号(大塚工場) ミネラル注(日本製薬-武田)	1800mL 2mL	外観	僅微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	殆ど無色澄明	
			pH	5.49	—	—	4.96	5.06	5.25	
			含量	100	—	—	99.0	101.3	100.8	
28	アミノトリパ2号(大塚工場) マルタミン注射用 <sup>注2</sup> (三共) ミネラル注(日本製薬-武田)	900mL 1瓶(5mL) 2mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
			pH	5.54	—	—	5.48	5.45	—	
			含量	100	—	—	105.5	103.3	—	
29	ハイカリックNC-L(テルモ)	700mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.63	—	—	4.61	4.60	4.60	
			含量	100	—	—	100.8	101.2	102.1	
30	ハイカリックNC-H(テルモ)	700mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.55	—	—	4.54	4.53	4.54	
			含量	100	—	—	98.2	97.9	97.7	
31	モリヘパミン(味の素ファルマ)	200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	7.20	—	—	7.18	7.15	7.15	
			含量	100	—	—	99.8	99.6	97.6	
32	アミゼットXB (テルモ=田辺)	200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	6.53	—	—	6.46	6.46	6.49	
			含量	100	—	—	97.1	96.4	95.7	
33	ハイカリックNC-L(テルモ) モリヘパミン(味の素ファルマ)	700mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		200mL	pH	5.33	—	—	5.31	5.29	5.29	
			含量	100	—	—	99.8	99.2	100.0	
34	ハイカリックNC-H(テルモ) モリヘパミン(味の素ファルマ)	700mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.25	—	—	5.23	5.22	5.22	
			含量	100	—	—	98.0	98.0	94.4	

注2：マルタミン注射用の使用に当たって

- ・ビタミンの分解を防ぐため遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。
- ・アミノトリパ1号又は2号に配合した場合、遮光条件下においてもビタミンB<sub>1</sub>のみ含量の低下(6時間後の残存率：約85%、24時間後：約50%)が認められた。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備 考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
35	ハイカリックNC-L(テルモ) アミゼットXB(テルモ=田辺)	700mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.32	—	—	5.28	5.26	5.28	
			含量	100	—	—	102.7	100.3	100.2	
36	ハイカリックNC-H(テルモ) アミゼットXB(テルモ=田辺)	700mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.22	—	—	5.19	5.19	5.18	
			含量	100	—	—	99.2	101.5	98.2	
37	リハビックス-K3号 (清水-武田)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.12	—	—	5.10	5.08	5.12	
			含量	100	—	—	97.4	99.3	95.8	
38	リハビックス-K4号 (清水-武田)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.11	—	—	5.09	5.05	5.10	
			含量	100	—	—	96.7	97.7	95.9	
39	10% ES ポリタミン注射液 (日本製薬-武田)	200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.64	—	—	5.62	5.61	5.63	
			含量	100	—	—	101.2	101.9	99.0	
40	12% イスポールS注射液 (日本製薬-武田)	200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.74	—	—	5.73	5.72	5.74	
			含量	100	—	—	100.8	99.9	100.3	
41	リハビックス-K3号 (清水-武田) 10% ES ポリタミン注射液 (日本製薬-武田)	500mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.23	—	—	5.21	5.19	5.21	
			含量	100	—	—	97.8	97.4	98.7	
42	リハビックス-K4号 (清水-武田) 10% ES ポリタミン注射液 (日本製薬-武田)	500mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.19	—	—	5.17	5.15	5.18	
			含量	100	—	—	98.6	97.1	97.0	
43	リハビックス-K3号 (清水-武田) 12% イスポールS注射液 (日本製薬-武田)	500mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.31	—	—	5.26	5.23	5.26	
			含量	100	—	—	99.2	100.2	99.8	
44	リハビックス-K4号 (清水-武田) 12% イスポールS注射液 (日本製薬-武田)	500mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.25	—	—	5.22	5.19	5.22	
			含量	100	—	—	99.1	102.0	100.0	
45	ユニカリックL (テルモ=田辺)	1000mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	4.29	—	—	4.27	4.27	4.27	
			含量	100	—	—	100.0	99.1	98.6	
46	ユニカリックL (テルモ=田辺) ネオラミン・マルチV (日本化薬=科研)	1000mL 1瓶	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
			pH	4.29	—	—	4.27	4.27	—	
			含量	100	—	—	99.4	101.0	—	
47	ユニカリックL(テルモ=田辺) ネオラミン・マルチV (日本化薬=科研) エレメンミック注(味の素ファルマ)	1000mL 1瓶 2mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	(遮光保存)
			pH	4.28	—	—	4.27	4.27	—	
			含量	100	—	—	101.4	101.3	—	

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備 考
	商品名 (メーカー名)	含量/液量								
48	ユニカリック N (テルモ=田辺)	1000mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.31 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.31 99.0	同左 4.29 100.5	同左 4.28 99.3	
49	ユニカリック N (テルモ=田辺) ネオラミン・マルチ V (日本化薬=科研)	1000mL 1 瓶	外観 pH 含量	淡黄色澄明 4.31 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.29 101.5	同左 4.30 102.4	— — —	(遮光保存)
50	ユニカリック N (テルモ=田辺) ネオラミン・マルチ V (日本化薬=科研) エレメンミック注 (味の素ファルマ)	1000mL 1 瓶 2mL	外観 pH 含量	淡黄色澄明 4.32 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.27 99.5	同左 4.29 100.2	— — —	(遮光保存)
52	フルカリック 1号大室 (テルモ=田辺)	700mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.50 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.51 99.6	同左 4.51 99.6	同左 4.51 99.8	
53	フルカリック 1号混合後 (テルモ=田辺)	903mL	外観 pH 含量	黄色澄明 5.05 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.04 100.2	同左 5.03 99.1	同左 5.03 99.9	
54	フルカリック 2号大室 (テルモ=田辺)	700mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.49 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.50 100.6	同左 4.50 100.2	同左 4.50 103.3	
55	フルカリック 2号混合後 (テルモ=田辺)	1003mL	外観 pH 含量	黄色澄明 5.29 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.27 98.6	同左 5.25 97.6	同左 5.25 97.9	
56	フルカリック 3号大室 (テルモ=田辺)	700mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.47 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.48 100.5	同左 4.49 98.1	同左 4.49 100.7	
57	フルカリック 3号混合後 (テルモ=田辺)	1103mL	外観 pH 含量	黄色澄明 5.47 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.43 101.5	同左 5.41 99.8	同左 5.40 100.1	

(モルヒネ塩酸塩注射液 50mg/5mL)

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備 考
	商品名 (メーカー名)	含量/液量								
51	アミカリック (テルモ=田辺)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.11 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.10 99.6	同左 5.08 97.9	同左 5.11 98.3	
58	ソリタ-T3 号 (清水-武田)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.12 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.10 98.3	同左 5.08 100.4	同左 5.12 100.8	
59	アクチット注 (日研)	500mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.36 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.34 97.5	同左 5.31 100.2	同左 5.35 100.4	



試験 I (1%製剤使用)

2) その他の薬剤との配合 (配合薬剤の残存率は測定していません)

(モルヒネ塩酸塩注射液 50mg/5mL)

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名 (メーカー名)	含量 / 液量								
60	生理食塩液 ドロレプタン <sup>注3</sup> (三共)	87mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		20mg	pH	3.48	—	—	3.49	3.46	3.49	
		/8mL	含量	100	—	—	99.3	97.8	100.5	
61	生理食塩液 メチロン注 25% (第一製薬)	13mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	同左	黄色澄明	同左	同左	
		500mg	pH	6.23	—	—	6.49	6.46	6.40	
		/2mL	含量	100	—	—	101.3	98.5	96.4	
62	生理食塩液 セレネース注 <sup>注3</sup> (大日本)	93mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		10mg	pH	3.97	—	—	3.97	3.97	3.97	
		/2mL	含量	100	—	—	99.8	99.9	102.6	
63	生理食塩液 アタラックス-P 注射液 (50mg/mL) <sup>注4</sup> (マルコーファイザー)	93mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		100mg	pH	3.56	—	—	3.53	3.50	3.45	
		/2mL	含量	100	—	—	100.7	99.5	99.7	
64	生理食塩液 プリンペラン注射液 (藤沢)	91mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		20mg	pH	4.30	—	—	4.21	4.15	4.06	
		/4mL	含量	100	—	—	99.7	99.2	99.2	
65	生理食塩液 水溶性プレドニン 50mg (塩野義)	90mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		50mg	pH	6.61	—	—	6.61	6.59	6.55	
		/5mL	含量	100	—	—	101.0	99.8	99.0	
66	生理食塩液 プロスタルモン・F 注射液 1000 (小野)	91mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		4mg	pH	5.43	—	—	5.38	5.37	5.32	
		/4mL	含量	100	—	—	100.7	100.0	100.0	
67	生理食塩液 アドナ (AC-17) 注射液 (静脈用) (田辺)	75mL	外観	黄褐色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		100mg	pH	5.53	—	—	5.53	5.53	5.51	
		/20mL	含量	100	—	—	101.5	100.2	99.7	
68	生理食塩液 アドナ (AC-17) 注射液 (田辺)	13mL	外観	黄褐色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		10mg	pH	4.76	—	—	4.81	4.85	4.79	
		/2mL	含量	100	—	—	98.2	99.5	99.5	
69	生理食塩液 5-FU 協和 (協和発酵)	85mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		500mg	pH	8.19	—	—	8.47	8.47	8.52	
		/10mL	含量	100	—	—	98.5	98.8	98.0	

注 3 : モルヒネ塩酸塩注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「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、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコールとの併用に注意すること [呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起きることがある。]」と記載されている。

注 4 : アタラックス-P 注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「バルビツール酸誘導体・麻酔剤・麻薬系鎮痛剤等の中枢神経抑制剤との併用に注意すること [相互に作用を増強するおそれがあるので減量するなど慎重に投与すること。]」と記載されている。

試験 I (1%製剤使用)

3) その他の薬剤との配合 (配合薬剤の残存率は測定していません)

〈この項で紹介する生理食塩液以外の配合薬剤は、皮下投与の用法は承認されていません〉

(モルヒネ塩酸塩注射液 50mg/5mL)

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名 (メーカー名)	含量 / 液量								
70	生理食塩液 セレネース注 <sup>注3</sup> (大日本)	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		10mg	pH	3.80	—	—	3.81	3.81	3.82	
		/2mL	含量	100	—	—	99.3	99.9	100.0	
71	生理食塩液 アタラックス-P注射液 (50mg/mL) <sup>注4</sup> (マルコーファイザー)	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	黄色澄明	同左	同左	
		100mg	pH	4.35	—	—	4.32	4.32	4.33	
		/2mL	含量	100	—	—	101.5	100.0	100.5	
72	生理食塩液 点滴用キシロカイン 10% (アストラゼネカ)	5mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		10mL	pH	5.83	—	—	5.84	5.83	5.85	
			含量	100	—	—	101.8	100.8	99.3	
78	生理食塩液 プリンペラン注射液 (藤沢)	11mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		20mg	pH	4.81	—	—	4.83	4.81	4.83	
		/4mL	含量	100	—	—	100.2	99.5	100.2	
79	生理食塩液 リンデロン注 (塩野義)	5mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		40mg	pH	7.41	7.43	7.43	7.42	7.39	7.36	
		/10mL	含量	100	94.6	96.3	100.2	100.2	99.4	

(モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL)

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名 (メーカー名)	含量 / 液量								
73	0.3%ペルカミンエス注射液 (ナガセーメルクホエイ)	0.3%	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		/3mL	pH	4.51	—	—	4.52	4.52	4.55	
			含量	100	—	—	100.6	98.2	100.3	
74	マーカイン注 0.25% (アストラゼネカ)	0.25%	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		/20mL	pH	4.89	—	—	4.92	4.94	4.96	
			含量	100	—	—	101.1	98.6	98.4	
75	1%カルボカイン注 (アストラゼネカ)	1%	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		/10mL	pH	6.22	—	—	6.19	6.21	6.19	
			含量	100	—	—	100.4	99.1	99.4	
76	キシロカインポリアンブ 1% (アストラゼネカ)	1%	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		/10mL	pH	6.57	—	—	6.52	6.55	6.53	
			含量	100	—	—	101.6	100.4	98.5	
77	アナペイン注 2mg/mL (アストラゼネカ)	0.2%	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		/10mL	pH	4.17	—	—	4.23	4.23	4.25	
			含量	100	—	—	101.6	100.9	98.7	

注3：モルヒネ塩酸塩注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「中枢神経抑制剤（フェノチアジン系薬剤、バルピツール酸系薬剤等）、吸入麻酔剤、MAO阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコールとの併用に注意すること [呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起きることがある。]」と記載されている。

注4：アタラックス-P注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「バルピツール酸誘導体・麻酔剤・麻薬系鎮痛剤等の中枢神経抑制剤との併用に注意すること [相互に作用を増強するおそれがあるので減量するなど慎重に投与すること。]」と記載されている。

試験Ⅱ（4%製剤使用）

1) 各種輸液類と電解質・ビタミン剤との配合

（モルヒネ塩酸塩注射液 200mg/5mL）

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	7日	14日	30日
	商品名（メーカー名）	含量/液量								備考		
80	モルヒネ塩酸塩注射液 200mg のみ <sup>注5</sup> [ディスペンサーバッグに入れ たバルーン内での安定性]		外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	3.04	—	—	3.04	3.35	3.17	3.46	3.36	3.30
			含量	100	—	—	99.9	102.0	100.4	102.0	102.5	105.6
81	大塚生食注 <sup>注5</sup> （大塚工場） [生理食塩液] [ディスペンサーバッグに入れ たバルーン内での安定性]	0.9% /15mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	3.73	—	—	3.73	4.06	3.68	3.81	3.64	3.50
			含量	100	—	—	99.9	100.5	99.9	100.7	102.4	105.4
82	モルヒネ塩酸塩注射液 200mg のみ <sup>注5</sup> [バルーン内での安定性]		外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	3.37	—	—	3.37	3.31	3.28	3.19	3.20	3.12
			含量	100	—	—	101.2	100.1	101.5	104.4	106.4	114.5
83	大塚生食注 <sup>注5</sup> （大塚工場） [生理食塩液] [バルーン内での安定性]	0.9% /15mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
			pH	3.94	—	—	3.94	3.85	3.81	3.69	3.67	3.55
			含量	100	—	—	101.7	100.8	103.0	104.8	107.8	112.4
84	大塚生食注（大塚工場） [生理食塩液]	0.9% /100mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	4.96	—	—	4.94	4.94	4.86			
			含量	100	—	—	100.5	100.3	101.0			
85	グルノン-5%（扶桑） [5%ブドウ糖注射液]	0.5% /100mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	4.41	—	—	4.48	4.44	4.43			
			含量	100	—	—	99.6	100.3	100.3			
86	ユニカリック N （テルモ=田辺） マルタミン注射用 <sup>注1</sup> （三共）	100mL 1瓶（5mL）*	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	*生理食塩液 5mL に溶解した。 （遮光保存）		
			pH	4.26	—	—	4.28	4.26	—			
			含量	100	—	—	99.8	100.0	—			
87	ユニカリック N（テルモ=田辺） マルタミン注射用 <sup>注1</sup> （三共） ミネラルイン注（日本製薬-武田）	1000mL 1瓶（5mL）* 2mL	外観	淡黄色澄明	同左	同左	同左	同左	—	*生理食塩液 5mL に溶解した。 （遮光保存）		
			pH	4.26	—	—	4.27	4.25	—			
			含量	100	—	—	99.6	100.2	—			
88	ハイカリック NC-N（テルモ） ネオアミュー（味の素ファルマ）	700mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	5.08	—	—	5.02	5.06	5.05			
			含量	100	—	—	100.8	100.2	100.0			
89	ハイカリック NC-N（テルモ） モリヘパミン（味の素ファルマ）	700mL 200mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
			pH	5.28	—	—	5.21	5.26	5.25			
			含量	100	—	—	100.0	100.2	100.0			

注1：マルタミン注射用の使用に当たって

・ビタミンの光分解を防ぐため遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

注5：保存中の水分の蒸発により、含量が増加したと考えられた。

含量：モルヒネ塩酸塩含量、配合直後を 100 とした残存率（%）で示す。以下同じ。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
90	ハイカリックNC-N(テルモ) アミゼットXB (テルモ=田辺)	700mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		400mL	pH	5.60	—	—	5.51	5.53	5.52	
			含量	100	—	—	99.8	100.5	99.5	
91	アミカリック (テルモ=田辺)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.29	—	—	5.27	5.27	5.26	
			含量	100	—	—	100.0	99.5	99.7	
92	ソリタ号-T3号 (清水-武田)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.08	—	—	5.08	5.10	5.09	
			含量	100	—	—	100.1	100.0	100.1	
93	アクチット注 (日研)	500mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
			pH	5.35	—	—	5.34	5.36	5.35	
			含量	100	—	—	100.7	100.2	100.1	

## 試験Ⅱ(4%製剤使用)

### 2) その他の薬剤との配合(配合薬剤の残存率は測定していません)

(モルヒネ塩酸塩注射液 200mg/5mL)

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
94	生理食塩液 ドロレプタン <sup>注3</sup> (三共)	85mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		25mg	pH	3.45	—	—	3.43	3.44	3.45	
		/10mL	含量	100	—	—	99.2	100.1	100.6	
95	生理食塩液 メチロン注25% (三共)	13mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	同左	淡黄色澄明	黄色澄明	同左	着色した。
		500mg	pH	6.06	—	—	6.31	6.27	6.29	
		/2mL	含量	100	—	—	99.4	103.4	102.0	
96	生理食塩液 セレネース注 <sup>注3</sup> (大日本)	93mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		10mg	pH	3.99	—	—	4.00	4.00	4.00	
		/2mL	含量	100	—	—	100.7	100.6	100.4	
97	生理食塩液 アタラックス-P注射液(50mg/mL) (マルコーファイザー) <sup>注4</sup>	93mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		100mg	pH	4.61	—	—	4.61	4.62	4.62	
		/2mL	含量	100	—	—	99.4	100.1	100.1	
98	生理食塩液 25mg コントミン注 <sup>注3</sup> (ウェルファイド=吉富薬品)	85mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
		50mg	pH	5.44	—	—	5.38	5.29	5.03	
		/10mL	含量	100	—	—	100.5	100.8	99.7	

注3: モルヒネ塩酸塩注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「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、MAO阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコールとの併用に注意すること[呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起きることがある。]」と記載されている。

注4: アタラックス-P注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「バルビツール酸誘導体・麻酔剤・麻薬系鎮痛剤等の中枢神経抑制剤との併用に注意すること[相互に作用を増強するおそれがあるので減量するなど慎重に投与すること。]」と記載されている。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	備考
	商品名(メーカー名)	含量/液量								
99	生理食塩液	91mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	プリンペラン注射液(藤沢)	20mg /4mL	pH 含量	4.35 100	— —	— —	4.35 100.4	4.33 100.3	4.24 101.1	
100	生理食塩液	90mL	外観	無色澄明	微黄色澄明	同左	黄色澄明	同左	同左	*生理食塩液5mL に溶解した。
	水溶性プレドニン50mg (塩野義)	50mg /5mL*	pH 含量	6.49 100	— —	— —	6.48 100.8	6.44 101.3	6.42 100.7	
101	生理食塩液	91mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	プロスタルモン・F注射液1000 (小野)	4mg /4mL	pH 含量	6.08 100	— —	— —	5.93 99.6	6.04 100.4	6.02 99.7	
102	生理食塩液	75mL	外観	黄褐色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	アドナ(AC-17)注射液(静脈用) (田辺)	100mg /20mL	pH 含量	5.49 100	— —	— —	5.44 99.9	5.50 100.6	5.47 100.0	
103	生理食塩液	13mL	外観	黄褐色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	アドナ(AC-17)注射液 (田辺)	10mg /2mL	pH 含量	4.90 100	— —	— —	4.91 100.4	4.88 100.8	4.83 101.0	
104	生理食塩液	75mL	外観	無色澄明	同左	同左	結晶の析出	—	—	6時間後、結晶が 析出した。
	5-FU協和(協和発酵)	1000mg /20mL	pH 含量	8.25 100	— —	— —	8.30 89.6	— —	— —	
105	生理食塩液	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	ヒベルナ注 <sup>注3</sup> (ウェルファイド=吉富薬品)	50mg /2mL	pH 含量	5.65 100	— —	— —	5.67 98.5	5.65 100.7	5.65 99.4	
106	生理食塩液	20mg	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	*生理食塩液20mL に溶解した。
	ガスター注射用20mg (山之内)	20mg /20mL*	pH 含量	4.86 100	— —	— —	4.84 100.7	4.82 101.6	4.78 100.6	
107	生理食塩液	20mg	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	*注射用水1.5mLに 溶解した。
	ガスター注射用20mg (山之内)	20mg /1.5mL*	pH 含量	4.78 100	— —	— —	4.76 100.1	4.71 100.6	4.68 100.3	
108	生理食塩液	75mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	ケタール10 <sup>注3</sup> (三共エール=三共)	200mg /20mL	pH 含量	4.76 100	— —	— —	4.78 101.0	4.77 101.0	4.76 102.2	
109	生理食塩液	87mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	ザンタック注射液 (グラクソ・ウエルカム=三共)	200mg /8mL	pH 含量	6.70 100	— —	— —	6.70 99.9	6.69 99.2	6.67 99.5	
110	生理食塩液	91mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	
	ドルミカム注 <sup>注3</sup> (山之内)	20mg /4mL	pH 含量	4.04 100	— —	— —	4.03 100.3	4.04 101.1	4.00 101.3	

注3：モルヒネ塩酸塩注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「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、MAO阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコールとの併用に注意すること〔呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起きることがある。〕」と記載されている。

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	7日	14日	30日
	商品名(メーカー名)	含量/液量								備考		
111	マーカイン注0.5% (アストラゼネカ)	100mg /20mL	外観 pH 含量	無色澄明 4.51 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.33 100.6	同左 4.51 100.9	同左 4.48 99.7	同左 4.44 99.8	同左 4.28 100.1	同左 4.13 100.5
112	生理食塩液 ミラクリッド注射液(持田)	500mL 10万単位 /2mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.55 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.36 99.9	同左 5.40 99.6	同左 5.32 99.2			
113	2%カルボカイン注 (アストラゼネカ)	500mg /25mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.66 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.56 100.9	同左 5.57 100.6	同左 5.59 100.4	同左 5.62 100.5	同左 5.61 100.4	同左 5.60 100.1
114	生理食塩液 タガメット注射液200mg (藤沢-SBS)	87mL 800mg /8mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.67 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.64 100.3	同左 5.68 99.9	同左 5.65 100.4			
115	ヘパリンナトリウム注「シミズ」 <sup>注6</sup> (清水-武田)	3万単位 /30mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.81 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.81 100.7	同左 5.76 100.0	同左 5.74 99.8			
116	生理食塩液 ヘパリンナトリウム注「シミズ」 <sup>注6</sup> (清水-武田)	65mL 3万単位 /30mL	外観 pH 含量	無色澄明 5.74 100	同左 — —	同左 — —	同左 5.71 100.2	同左 5.77 99.8	同左 5.71 99.8			
117	生理食塩液 ロピオン注(科研)	90mL 50mg /5mL	外観 pH 含量	白色の乳濁液 5.14 100	同左 — —	同左 — —	同左 4.91 99.9	同左 4.90 99.0	同左 4.89 98.7	ロピオン注は白色の乳濁注射液である。		
118	強力ネオミノファーゲンシー (ミノファーゲン-鳥居)	100mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.43 100	同左 — —	同左 — —	同左 6.43 99.8	同左 6.43 100.4	同左 6.39 99.1			
119	生理食塩液 リンデロン注(塩野義)	85mL 40mg /10mL	外観 pH 含量	無色澄明 7.14 100	同左 — —	同左 — —	同左 7.09 99.6	同左 7.06 97.4	同左 7.06 97.4			
120	生理食塩液 アスコルビン酸注25% 「サワイ」(沢井)	7mL 2000mg /8mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.55 100	同左 — —	同左 — —	同左 6.59 98.5	結晶の析出 6.69 99.9	結晶の析出 — —	24時間後、微量の結晶が析出した。		
121	生理食塩液 アスコルビン酸注25% 「サワイ」(沢井)	87mL 2000mg /8mL	外観 pH 含量	無色澄明 6.54 100	同左 — —	同左 — —	同左 6.55 100.2	同左 6.65 99.8	同左 6.67 99.3			

注6：配合量により配合変化を起こした成績もある。

試験Ⅱ（4%製剤使用）

3) その他の薬剤との配合（配合薬剤の残存率は測定していません）

〈この項で紹介する生理食塩液以外の配合薬剤は、皮下投与の用法は承認されていません〉

（モルヒネ塩酸塩 200mg/5mL）

配合 No.	配合注射剤		項目	配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	7日	14日	30日
	商品名（メーカー名）	含量/液量								備考		
122	生理食塩液 セレネース注 <sup>注3</sup> （大日本）	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		10mg	pH	3.83	—	—	3.83	3.83	3.83			
		/2mL	含量	100	—	—	101.2	100.6	100.3			
123	生理食塩液 アタラックス-P注射液(50mg/mL) (マルコーファイザー) <sup>注4</sup>	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		100mg	pH	4.19	—	—	4.18	4.18	4.17			
		/2mL	含量	100	—	—	98.8	98.9	98.8			
124	生理食塩液 プリンペラン注射液（藤沢）	11mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		20mg	pH	3.62	—	—	3.67	3.61	3.59			
		/4mL	含量	100	—	—	99.6	98.8	99.5			
125	生理食塩液 ザンタック注射液 (グラクソ・ウエルカム=三共)	7mL	外観	微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		200mg	pH	6.71	—	—	6.70	6.69	6.70			
		/8mL	含量	100	—	—	99.7	100.0	99.6			
126	生理食塩液 ドルミカム注 <sup>注3</sup> （山之内）	12mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		15mg	pH	3.50	—	—	3.53	3.55	3.54			
		/3mL	含量	100	—	—	99.4	100.3	100.4			
127	生理食塩液 タガメット注射液200mg (藤沢-SBS)	7mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		800mg	pH	5.54	—	—	5.53	5.56	5.51			
		/8mL	含量	100	—	—	99.4	100.0	100.9			
128	生理食塩液 リンデロン注（塩野義）	5mL	外観	無色澄明	同左	結晶の析出	結晶の析出	—	—	3時間後、結晶が析出した。		
		40mg	pH	7.18	—	—	6.68	—	—			
		/10mL	含量	100	—	—	75.8	—	—			
129	生理食塩液 リンデロン注20mg（塩野義）	13mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左			
		40mg	pH	6.68	—	—	6.65	6.64	6.67			
		/2mL	含量	100	—	—	99.5	98.3	98.6			
130	生理食塩液 点滴用キシロカイン10% (アストラゼネカ)	5mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		1000mg	pH	5.64	—	—	5.61	5.60	5.61	5.57	5.57	5.57
		/10mL	含量	100	—	—	98.8	98.7	99.3	99.3	100.1	100.4
131	生理食塩液 ケタラール50 <sup>注3</sup> (三共エール-三共)	5mL	外観	無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		500mg	pH	4.14	—	—	4.19	4.19	4.15	4.06	4.10	3.92
		/10mL	含量	100	—	—	99.7	100.1	99.7	102.1	101.4	100.8

注3：モルヒネ塩酸塩注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「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、MAO阻害剤、三環系抗うつ剤、β遮断剤、アルコールとの併用に注意すること〔呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起きることがある。〕」と記載されている。

注4：アタラックス-P注射液「使用上の注意」の相互作用の項に「バルビツール酸誘導体・麻酔剤・麻薬系鎮痛剤等の中枢神経抑制剤との併用に注意すること〔相互に作用を増強するおそれがあるので減量するなど慎重に投与すること。〕」と記載されている。

（三共株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺製薬株式会社による共同研究）

(参考) [モルヒネ硫酸塩注射液等の配合変化、海外データ]

◇モルヒネ硫酸塩注射液と下記試験薬剤の混合溶液をガラススライドにのせ、顕微鏡下で物理的变化（沈殿形成）を4～24時間観察した<sup>3)</sup>。

[試験薬剤]

アスコルビン酸、アミノフィリン水和物、アモバルビタールナトリウム、インスリン、塩化アンモニウム、塩化カルシウム、エピネフィリン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、バンコマイシン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、プロカイン塩酸塩、ペチジン塩酸塩、グルコン酸カルシウム水和物、クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム<sup>\*1</sup>、フェニトインナトリウム、炭酸水素ナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキストラン、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンK<sub>1</sub>、フェノバルビタールナトリウム、ブドウ糖、ベンジルペニシリンカリウム、ヘパリンナトリウム<sup>\*2</sup>、ペントバルビタールナトリウム<sup>\*3</sup>、クロルフェニラミンマレイン酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、カナマイシン硫酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩、硫酸マグネシウム水和物

[配合結果：次の薬剤との配合は濁りを生じる]

アミノフィリン水和物、アモバルビタールナトリウム、ペチジン塩酸塩、フェニトインナトリウム、炭酸水素ナトリウム、チオペンタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、ヘパリンナトリウム<sup>\*2</sup>

※1：注射用水に溶解後、配合試験を実施

※2：モルヒネ硫酸塩水和物及びヘパリンナトリウムを注射用水で溶解した場合、モルヒネ硫酸塩水和物の濃度が10mg/mLかつヘパリンナトリウムの濃度が100単位/mLあるいは200単位/mLの場合に、配合直後に沈殿がみられた。しかし、モルヒネ硫酸塩水和物の濃度を5mg/mL以下に下げた場合、あるいはモルヒネ硫酸塩水和物及びヘパリンナトリウムを生理食塩液で溶解した場合には沈殿はみられなかった。このことから、モルヒネ硫酸塩水和物とヘパリンナトリウムの配合は、注射用水で溶解した場合には、モルヒネ硫酸塩水和物の濃度が5mg/mL以上の場合にのみ配合禁忌であり、また、この配合変化は溶解液として生理食塩液を用いることにより防ぐことができるとの報告もある<sup>4)</sup>。

※3：モルヒネ硫酸塩水和物15mg/mL溶液及びペントバルビタールナトリウム50mg/mL溶液の配合で外観変化をきたしたとの報告もある<sup>5)</sup>。

◇モルヒネ硫酸塩水和物を5%ブドウ糖溶液で1mg/mLに調整し、抗生物質は通常使用濃度に溶解し、各1mLを混合し、配合直後、1、2、4時間後の外観変化を観察した<sup>6)</sup>。

[試験薬剤]

アンピシリンナトリウム、バンコマイシン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファゾリンナトリウム、セファピリンナトリウム、セファマンドール (nafete)、セファロチンナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフロキシムナトリウム、チカルシリン (disodium)、ドキシサイクリン (hyclate)、ピペラシリンナトリウム、ベ

注) 日本で発売されている製剤は「モルヒネ塩酸塩注射液」であり、また、薬剤の濃度も必ずしも日本で承認されている用法・用量と一致しない場合もあり、あくまで参考として記載した。



ンジルペニシリンカリウム、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、ラタモキシセフ (disodium)、アミカシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン硫酸塩、クリンダマイシンリン酸エステル

[配合結果：次の薬剤との配合は変色する。]

ミノサイクリン塩酸塩

◇モルヒネ硫酸塩水和物 1mg/mL 溶液及び下記試験薬剤（大半は 5%ブドウ糖で 50 又は 100mL に希釈）溶液を各 1mL 混合し、配合直後、1、2、4 時間後の外観変化を観察した<sup>7)</sup>。

[試験薬剤]

アシクロビルナトリウム、アズトレオナム、イミペナム水和物・シラスタチン、塩化カリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、プロプラノール塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、メトクロプラミド塩酸塩、リドカイン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ジゴキシシン、セフトジジン、セフトリアキソンナトリウム、ドロペリドール、ファモチジン、ブメタニド、フルコナゾール、フロセミド、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

[配合結果：次の薬剤との配合は混濁あるいは沈殿を起こす。]

アシクロビルナトリウム、フロセミド

◇モルヒネ硫酸塩水和物 1mg/mL 溶液及び下記試験薬剤溶液を各 5mL 配合し、配合直後、1、4、24、48 時間後の外観変化を観察した<sup>8)</sup>。

[試験薬剤]

ジフェンヒドラミン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、メトクロプラミド塩酸塩、スコポラミン臭化水素酸水和物、フェニトインナトリウム、フェノバルビタールナトリウム<sup>\*</sup>、アトロピン硫酸塩水和物、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム

[配合結果：次の薬剤との配合は混濁を起こす。]

フェニトインナトリウム

※：配合禁忌との報告もある。

なお、この結果を臨床適用する場合、薬剤濃度等の条件により判定が変わる可能性がある。また、化学的变化については検討していない<sup>8)</sup>。

◇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、ベチジン塩酸塩、フロセミドと沈殿を生じる。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

注) 日本で発売されている製剤は「モルヒネ塩酸塩注射液」であり、また、薬剤の濃度も必ずしも日本で承認されている用法・用量と一致しない場合もあり、あくまで参考として記載した。

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。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法 \_\_\_\_\_

日局「モルヒネ塩酸塩注射液」確認試験による。

7. 製剤中の有効成分の定量法 \_\_\_\_\_

日局「モルヒネ塩酸塩注射液」定量法による。

8. 容器の材質 \_\_\_\_\_

ガラスアンプル、紙箱

9. その他 \_\_\_\_\_

該当しない

## V：治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

---

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

#### [皮下及び静脈内投与の場合]

- ◇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
- ◇麻酔前投薬、麻酔の補助
- ◇中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

#### [硬膜外及びくも膜下投与の場合]

- ◇激しい疼痛時における鎮痛
- ◇中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

- ◇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
- ◇麻酔前投薬、麻酔の補助
- ◇中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

### 2. 用法及び用量

---

#### 2-1 用法・用量

---

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

#### [皮下及び静脈内投与の場合]

通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回5～10mgを皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。なお、年齢、症状により適宜増減する。中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回50～200mgを投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### [硬膜外投与の場合]

通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回2～6mgを硬膜外腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

硬膜外腔に持続注入する場合は、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物の1日量として2～10mgを投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### [くも膜下投与の場合]

通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回0.1～0.5mgをくも膜下腔に注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回5～10mgを皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。なお、年齢、症状により適宜増減する。

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回50～200mgを投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2-2 用法・用量に関連する使用上の注意

#### モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

##### [皮下及び静脈内投与の場合]

200mg注射液(4%製剤)は、10mgあるいは50mg注射液(1%製剤)の4倍濃度であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

##### [硬膜外投与の場合]

- (1) 200mg注射液(4%製剤)は硬膜外投与には使用しないこと。
- (2) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に対しては、初回投与時には、24時間以内の総投与量が10mgを超えないこと。
- (3) 硬膜外投与で十分な鎮痛効果が得られず、さらに追加投与が必要な場合には、患者の状態(呼吸抑制等)を観察しながら慎重に投与すること。

##### [くも膜下投与の場合]

- (1) 200mg注射液(4%製剤)はくも膜下投与には使用せず、原則として10mg注射液(1%製剤)を使用すること。
- (2) 患者の状態(呼吸抑制等)を観察しながら慎重に投与すること。
- (3) 原則として追加投与や持続投与は行わないが、他の方法で鎮痛効果が得られない場合には、患者の状態を観察しながら、安全性上問題がないと判断できる場合にのみ、その実施を考慮すること。

#### モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

- (1) 本剤(4%製剤)は、10mgあるいは50mg注射液(1%製剤)の4倍濃度であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。
- (2) 本剤(4%製剤)は、皮下又は静脈内注射にのみ使用すること(硬膜外及びくも膜下投与には使用しないこと)。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床効果

該当資料なし

#### 3-2 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

### 3-3 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

### 3-4 検証的試験

#### ◇癌性疼痛に対するモルヒネ塩酸塩注射液 50mg (5mL、1%) の臨床効果

市販のモルヒネ塩酸塩注射液の1日50mg又はそれ以上の投与量で癌性疼痛がコントロールされている患者に、投与されている市販のモルヒネ塩酸塩注射液を同量の1管50mg/5mL製剤又は1管10mg/1mL製剤に切りかえ、3日間、持続点滴静注又は持続皮下注した。その結果、評価可能な72例に対する全般改善度は試験前に投与していた市販のモルヒネ塩酸塩注射液の全般改善度と同じで、改善率は1日投与量に関係なく100%であった。

#### ■全般改善度

用法	例	改善率(%)										
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
持続点滴静注	44	68.2										31.8
持続皮下注	28	64.3										35.7
合計	72	66.7										33.3

■ 著明改善      □ 中等度改善

1日平均投与量は、持続点滴静注で、224mg、持続皮下注で123mgであった。1日投与量が200mgまでの症例は、持続点滴静注では44例中32例(72.7%)、持続皮下注では28例中25例(89.3%)であった。

副作用発現率は、前治療時及び50mg/5mL製剤投与時でそれぞれ35.4%(28/79例)、41.8%(33/79例)であり、主なものは便秘、眠気・傾眠、嘔気であった<sup>9)</sup>。

山村 秀夫, 他:基礎と臨床 1993, 27: 5403

#### ◇癌性疼痛に対するモルヒネ塩酸塩注射液 200mg (5mL、4%) の臨床効果

市販のモルヒネ塩酸塩注射液(原則として1回50~200mg)の持続点滴静注又は持続皮下注で痛みが少なくとも3日以上コントロールされている患者に、投与されている市販のモルヒネ塩酸塩注射液を同量の1管200mg/5mL(4%)製剤に切りかえ、市販のモルヒネ塩酸塩注射液と同じ用量・同じ投与方法で3日間投与した。その結果、200mg/5mL(4%)製剤が1回も投与されていない症例及び200mg/5mL(4%)製剤投与後のデータのない症例を除いた最大解析対象集団20例における全般改善度は、著明改善8例、改善11例、軽度改善1例で、改善以上の改善率は95.0%であり、前治療時のコントロール状態より悪くなった症例は、軽度改善の1例であった。

副作用発現率は、前治療時、200mg/5mL(4%)製剤投与時ともに60.0%(12/20例)であり、主なものは眠気、便秘、注射部位反応(発赤、腫脹等)、嘔気、悪心等であった。

(承認時資料:2001年2月)

#### ◇硬膜外投与・くも膜下投与

本用法・用量の追加にて、参考資料として有効性が評価された文献は下記のとおりである。

##### ○硬膜外投与

- (1) 笠間 晃彦：婦人科開腹術に対する術前硬膜外モルヒネ注入法の術後鎮痛への効果 麻酔 1997, **46** : 1071<sup>10)</sup>
- (2) 中村 匡信，他：くも膜下および硬膜外モルヒネ投与量と術後鎮痛効果 臨床麻酔 1988, **12** : 29<sup>11)</sup>
- (3) 畑田 淳一，他：塩酸モルヒネ硬膜外腔注入—注入量と鎮痛時間— 防衛衛生 1981, **28** : 333<sup>12)</sup>
- (4) 松下 真理，他：Morphine の硬膜外投与による術後鎮痛効果 産科と婦人科 1982, **49** : 1711<sup>13)</sup>
- (5) 白瀬 真理，他：開胸術後の疼痛に対する硬膜外モルヒネ投与法 麻酔 1982, **31** : 872<sup>14)</sup>
- (6) 鈴木 正典，他：硬膜外モルヒネ鎮痛法における副作用、とくに性差、年齢差について 麻酔 1985, **34** : 676<sup>15)</sup>
- (7) 武田 昭平，他：術後鎮痛法として硬膜外モルヒネ—主として消化管の影響について— 昭医会誌 1985, **45** : 471<sup>16)</sup>
- (8) 高田 基志，他：腰部脊椎手術の術後鎮痛に対する仙骨硬膜外モルヒネ単回投与の効果 臨床麻酔 2000, **24** : 654<sup>17)</sup>
- (9) 荒木 常男：外来肛門手術におけるモルヒネ添加仙骨硬膜外麻酔の効果と副作用 外科治療 2001, **84** : 357<sup>18)</sup>
- (10) 猪野 順一，他：髄液内及び硬膜外モルフィン投与とその投与量 埼玉県医学会誌 1986, **21** : 296<sup>19)</sup>
- (11) 松田 史彦，他：術後鎮痛法としての硬膜外モルヒネ注入—注入高位による効果の違い— 麻酔 1990, **39** : 1503<sup>20)</sup>
- (12) 久場 良也，他：硬膜外モルヒネの分節性についての考察 麻酔 1984, **33** : 115<sup>21)</sup>
- (13) 曾我 武久，他：硬膜外モルヒネ投与法的作用点に関する臨床的研究 臨床麻酔 1984, **8** : 309<sup>22)</sup>
- (14) 高橋 健二，他：肺手術後疼痛に対する頸部硬膜外モルヒネ投与の臨床的効果 麻酔と蘇生 1988, **24** : 315<sup>23)</sup>
- (15) 橋本 恵二，他：硬膜外モルヒネ注入法における溶媒の比較検討 臨床麻酔 1983, **7** : 749<sup>24)</sup>
- (16) 矢尾 光憲，他：硬膜外腔モルヒネ投与希釈液の臨床効果に及ぼす影響 麻酔 1983, **32** : 1241<sup>25)</sup>
- (17) Samuelsson H. and Hedner T. : Pain characterization in cancer patients and the analgetic response to epidural morphine Pain 1991, **46** : 3<sup>26)</sup>
- (18) Samuelsson H., et al. : Outcomes of epidural morphine treatment in cancer pain : Nine years of clinical experience J. Pain Symptom Manage 1995, **10** : 105<sup>27)</sup>

- (19) 長谷川隆一, 他: 腹式子宮全摘術後患者における持続硬膜外モルヒネの効果と副作用の経時的变化 臨床麻酔 1997, 21 : 183<sup>28)</sup>
- (20) 福地 貴彦, 他: 胃・大腸手術における術後持続硬膜外モルヒネ投与の安全性および問題点の検討 日本消化器外科学会雑誌 1996, 29 : 960<sup>29)</sup>
- (21) 下山 直人, 他: 癌性疼痛に対する硬膜外 PCA の応用 Pain Clinic 1990, 11 : 186<sup>30)</sup>
- (22) 野田 淳子, 他: 持続硬膜外モルヒネ微量注入後の術後痛に対する有効性 麻酔と蘇生 1988, 24 : 21<sup>31)</sup>
- (23) 斉藤 洋司, 他: 0.01% モルヒネ溶液の硬膜外持続注入による術後疼痛管理 麻酔 1988, 37 : 47<sup>32)</sup>
- (24) 近藤 潤夫, 他: 脊椎手術患者での直視下硬膜外カテーテル留置による持続硬膜外鎮痛法 麻酔 1997, 46 : 1078<sup>33)</sup>
- (25) 藤原 桂子, 他: 1 回投与と持続注入による硬膜外モルヒネ投与量の節減法 Pain Clinic 1992, 13 : 809<sup>34)</sup>
- (26) 荒木 啓介, 他: 術後鎮痛法としての塩酸モルヒネ硬膜外持続投与 外科 1992, 54 : 753<sup>35)</sup>
- (27) 金子 隆幸, 他: 小児の硬膜外モルヒネ注入法 麻酔 1981, 30 : 814<sup>36)</sup>
- (28) 加藤 利政, 他: 小児術後鎮痛法における仙骨硬膜外腔モルヒネ至適投与量の検討— 幼児期の泌尿器小手術について— 臨床麻酔 1985, 9 : 1319<sup>37)</sup>
- (29) 宮内 善豊, 他: 術後疼痛に対する硬膜外モルヒネの至適投与量の検討 社会保険医学雑誌 2000, 40 : 64<sup>38)</sup>
- (30) 田中 幸雄, 他: 肝切除患者に対する硬膜外モルヒネによる術後疼痛管理 ICU と CCU 1985, 9 : 333<sup>39)</sup>
- (31) 瀧 健治, 他: 術後除痛のための硬膜外モルヒネ注入時期の検討 日本臨床麻酔学会誌 1985, 5 : 343<sup>40)</sup>
- (32) 佐倉 伸一, 他: モルヒネ・ブピバカイン混合液の硬膜外持続注入による術後の肺機能障害改善率 日本臨床麻酔学会誌 1989, 9 : 294<sup>41)</sup>
- (33) 森 隆生, 他: 術後鎮痛法としての塩酸モルフィン硬膜外腔注入後の呼吸抑制管理法 産科と婦人科 1984, 51 : 1721<sup>42)</sup>
- (34) 岡 龍弘, 他: 硬膜外モルヒネ注入による CO<sub>2</sub> 換気応答曲線およびマウスオクルージョンプレッシャーへの影響 麻酔 1984, 33 : 1377<sup>43)</sup>
- (35) 森 隆生, 他: 術後鎮痛法としてのフェンタニール硬膜外腔注入法—モルフィン硬膜外腔注入法と比較して— 産婦人科の実際 1987, 36 : 513<sup>44)</sup>
- (36) 矢尾 光憲, 他: 硬膜外腔モルヒネ投与のヒト内分泌機能に及ぼす影響—第 1 報術後鎮痛効果と血漿 ACTH、コルチゾール濃度に及ぼす影響— 麻酔 1981, 30 : 1168<sup>45)</sup>
- (37) 村川 徳昭, 他: 硬膜外モルヒネ持続注入による術後鎮痛の血漿カテコラミン濃度に及ぼす影響 麻酔 1990, 39 : 728<sup>46)</sup>
- (38) 津野 恭司, 他: 硬膜外モルヒネによる術後低血圧 臨床麻酔 1990, 14 : 949<sup>47)</sup>

### ○くも膜下投与

- (1) 中村 匡信, 他: くも膜下および硬膜外モルヒネ投与量と術後鎮痛効果 臨床麻酔 1988, 12 : 29<sup>11)</sup>
- (2) 晴山 仁志, 他: 塩酸モルヒネのくも膜下腔注入による術後鎮痛法 産科と婦人科 1982, 49 : 1584<sup>48)</sup>
- (3) 佐藤 紀, 他: くも膜下モルヒネの腔式子宮全摘術後における鎮痛効果 麻酔 1992, 41 : 1517<sup>49)</sup>
- (4) 川口 吉昭, 他: くも膜下腔微量モルヒネ投与による術後鎮痛法 和歌山赤十字病院 医学雑誌 1985, 3 : 36<sup>50)</sup>
- (5) 藤本 次良, 他: 術後鎮痛効果を目的とした微量 Morphine くも膜下投与量の検討 産婦人科治療 1984, 49 : 657<sup>51)</sup>
- (6) 藤本 次良, 他: 術後鎮痛効果を目的としたくも膜下腔微量 Morphine 注入法 産婦人科の進歩 1983, 35 : 565<sup>52)</sup>
- (7) 池内 正憲, 他: くも膜下腔微量モルフィン注入による術後鎮痛 産婦人科治療 1981, 42 : 19<sup>53)</sup>
- (8) 佐藤えり子, 他: くも膜下腔モルヒネによる術後鎮痛 大阪市勤務医師会研究年報 1983, 13 : 261<sup>54)</sup>
- (9) 佐藤えり子, 他: くも膜下腔モルヒネによる術後鎮痛 (第2報) 大阪市勤務医師会研究年報 1986, 16 : 307<sup>55)</sup>
- (10) 佐藤えり子, 他: くも膜下モルヒネによる帝王切開術後鎮痛 臨床麻酔 1992, 16 : 572<sup>56)</sup>
- (11) 成松 昭夫, 他: クモ膜下微量モルヒネ投与による帝王切開術後の鎮痛効果と安全性 臨床婦人科産科 1992, 46 : 1390<sup>57)</sup>
- (12) 佐藤えり子, 他: くも膜下モルヒネによる術後鎮痛 (第3報) 大阪市勤務医師会研究年報 1989, 19 : 385<sup>58)</sup>
- (13) 遠田 正治: 術後疼痛に対するモルフィンの硬膜外腔およびくも膜下腔注入法 順天堂医学 1980, 26 : 146<sup>59)</sup>
- (14) 大中 仁彦, 他: 脊髄側彎症矯正手術でのクモ膜下モルヒネ投与の術後鎮痛効果 臨床麻酔 1997, 21 : 926<sup>60)</sup>
- (15) 高山 瑩: 鎮痛を目的としてくも膜下腔にモルヒネを使用した経験 関東整形災害外科学会雑誌 1982, 13 : 572<sup>61)</sup>
- (16) 福田 妙子, 他: くも膜下腔超微量モルヒネ投与の効果 (第一報) 胸部・上腹部手術後疼痛対策 日本臨床麻酔学会誌 1987, 7 : 299<sup>62)</sup>

### 3-5 治療的使用

---

- (1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)  
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試験の概要  
該当しない



## 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

### 2. 薬理作用

#### 2-1 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。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。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

モルヒネは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>63)</sup>。

#### 2-2 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<sup>64)</sup>。

##### ■鎮痛作用

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。

### ■鎮咳作用

薬物名 <sup>※1</sup>	50%鎮咳用量 (mg/kg)			
	咳嗽犬法	モルヒネとの効力比 <sup>※2</sup>	咳嗽猫法	モルヒネとの効力比 <sup>※2</sup>
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

(熊谷 洋監修：臨床薬理学大系 第6巻 1969, 288 中山書店)

## (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<sup>65) 66)</sup>。

### ■腸管運動抑制作用

薬物名 <sup>※1</sup>	動物数	最小有効量 (mg/kg) <sup>※2</sup>
モルヒネ <sup>65)</sup>	10	6.0
コデイン <sup>66)</sup>	10	16.0
ジヒドロコデイン <sup>66)</sup>	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。

## VII：薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 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>67)</sup>

[海外データ]

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/mL<sup>68)</sup>

[海外データ]

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/mL<sup>69)</sup>

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

VII-1-3 通常用量での血中濃度の項参照

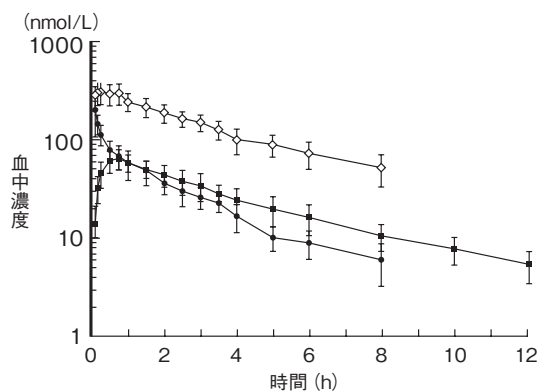
#### 1-3 通常用量での血中濃度

##### (1) 静脈内投与、皮下投与での血中濃度

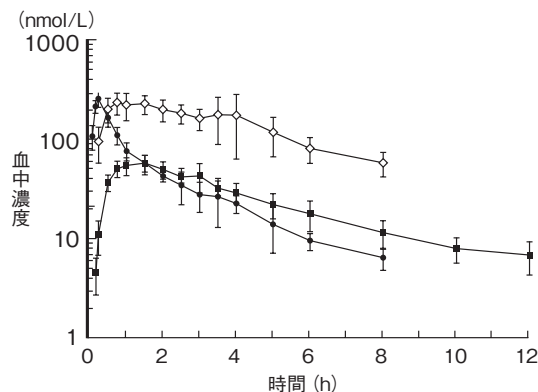
[海外データ]

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時間で持続注入したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった。なお、数値は体重70kgにつき10mgを投与した場合に換算して表示した<sup>70)</sup>。

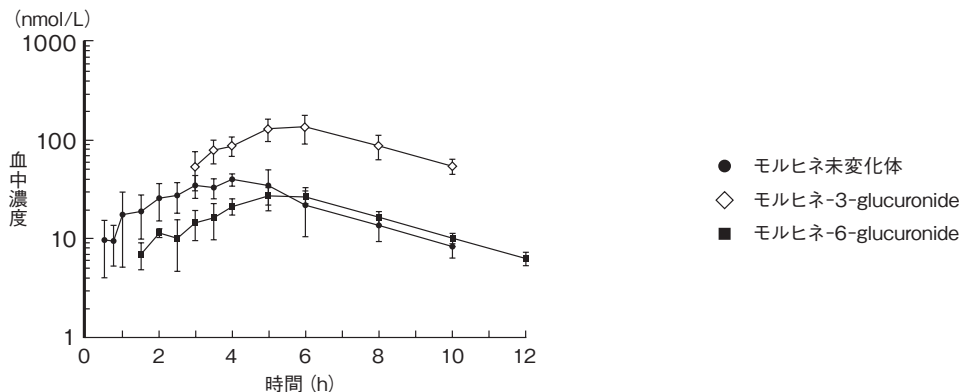
##### ■静注時の血中濃度の推移



##### ■皮下注時の血中濃度の推移



##### ■皮下持続注入での血中濃度の推移



注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

## ■薬物動態パラメータ

化合物	パラメータ	静注	皮下注	皮下持続注入
モルヒネ	$t_{1/2}$ (h)	2.2 ± 1.0	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.8
	$C_{max}$ (nmol/L)	283 ± 74	262 ± 49	46 ± 8
	$T_{max}$ (h)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.25 (0.17 - 0.25)	4.0 (3.5 - 5.0)
	$AUC_{0-t}$ (nmol·h/L)	269 ± 62	303 ± 55	198 ± 55
morphine-6-glucuronide	$t_{1/2}$ (h)	3.6 ± 1.1	4.1 ± 1.3	3.5 ± 1.8
	$C_{max}$ (nmol/L)	66.7 ± 14.8	62.2 ± 17.5	30.1 ± 1.9
	$T_{max}$ (h)	0.63 (0.5 - 0.75)	1.25 (0.25 - 1.5)	5.25 (5.0 - 6.0)
	$AUC_{0-t}$ (nmol·h/L)	259 ± 60	252 ± 42	171 ± 15
morphine-3-glucuronide	$t_{1/2}$ (h)	3.1 ± 0.7	2.8 ± 0.5	3.3 ± 1.4
	$C_{max}$ (nmol/L)	334 ± 75	280 ± 65	135 ± 47
	$T_{max}$ (h)	0.25 (0.17 - 0.75)	1.0 (0.5 - 2.0)	5.25 (2.5 - 6.0)
	$AUC_{0-t}$ (nmol·h/L)	1022 ± 256	1085 ± 308	645 ± 329

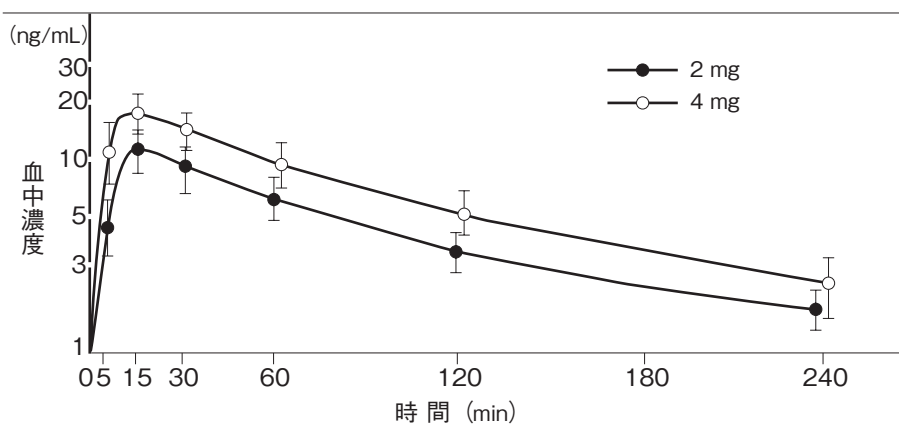
mean ± SD、 $T_{max}$  は中央値 (範囲)

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

## (2) 硬膜外投与での血中濃度

手術患者 20 例を対象にモルヒネ塩酸塩水和物 2 ~ 4mg を生理食塩液 10mL に希釈し、 $L_{2-3}$  あるいは  $L_{1-2}$  より 60 秒で硬膜外に注入したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった<sup>71)</sup>。

### ■硬膜外投与での血中濃度の推移



### ■薬物動態パラメータ

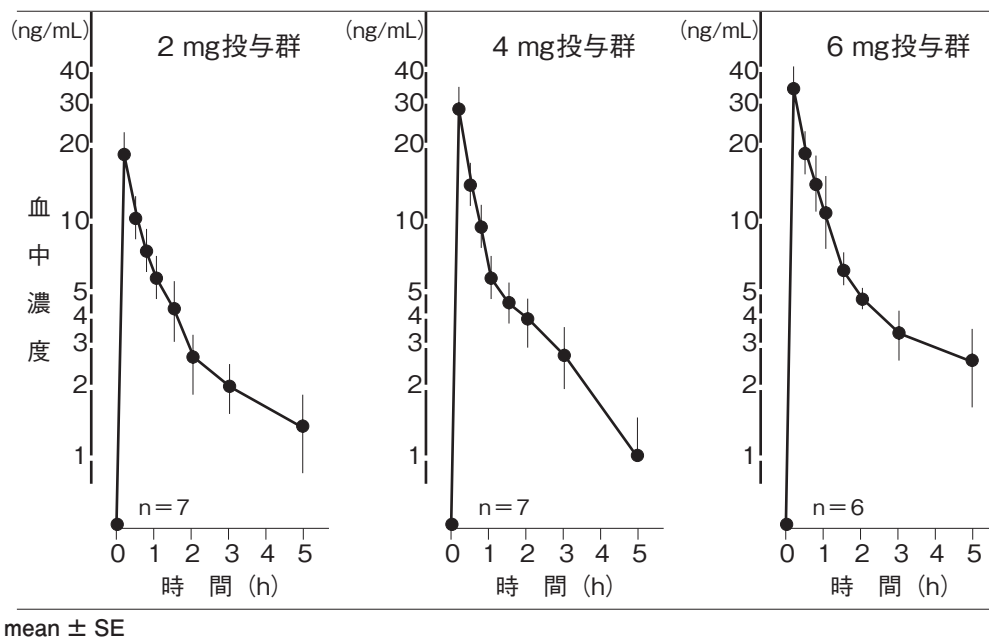
	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)
2mg 投与群	11.5 ± 3.5	88.5
4mg 投与群	18.0 ± 3.4	81.3

mean ± SD、n = 10

[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、 $T_{12} \sim L_1$  あるいは  $L_1 \sim 2$  より硬膜外に投与したとき、いずれも 15 分以内に 19～34ng/mL のピークに達し、 $t_{1/2}$  は 2mg 投与群で  $2.9 \pm 0.4$  時間、4mg 投与群で  $3.3 \pm 1.0$  時間、6mg 投与群で  $3.6 \pm 1.0$  時間であった<sup>72)</sup>。

■硬膜外投与での血中濃度の推移

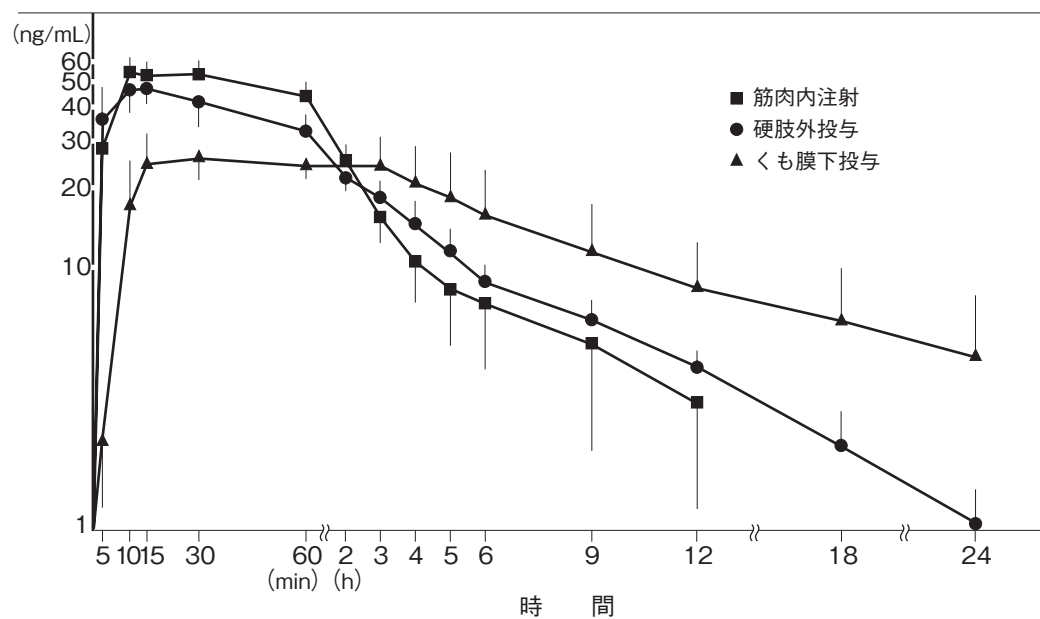


### (3) くも膜下投与での血中濃度

[海外データ]

術後疼痛患者 18 例に 0.2mg/kg のモルヒネ塩酸塩水和物を 2mL（生理食塩液又は 10%ブドウ糖液）に溶解して、くも膜下、硬膜外あるいは筋肉内注射したときの血中濃度の推移は下記のとおりであり、くも膜下投与は、 $T_{max}$  が筋肉内投与及び硬膜外投与に比して有意に遅く、また、 $C_{max}$  は筋肉内投与に比して有意に低かった<sup>73)</sup>。

#### ■硬膜外投与での血中濃度の推移



#### ■薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-12}$ (ng·h/mL)
筋肉内注射	60.0 ± 6.2 *	0.43 ± 0.31 *	165.2 ± 74.8
くも膜下投与	35.2 ± 10.2	1.65 ± 1.18	282.3 ± 269
硬膜外投与	50.3 ± 20.5	0.23 ± 0.15 *	177.9 ± 39.9

mean ± SD、n = 6、\* : p < 0.03 (くも膜下投与に対して、non-parametric Fisher test)

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

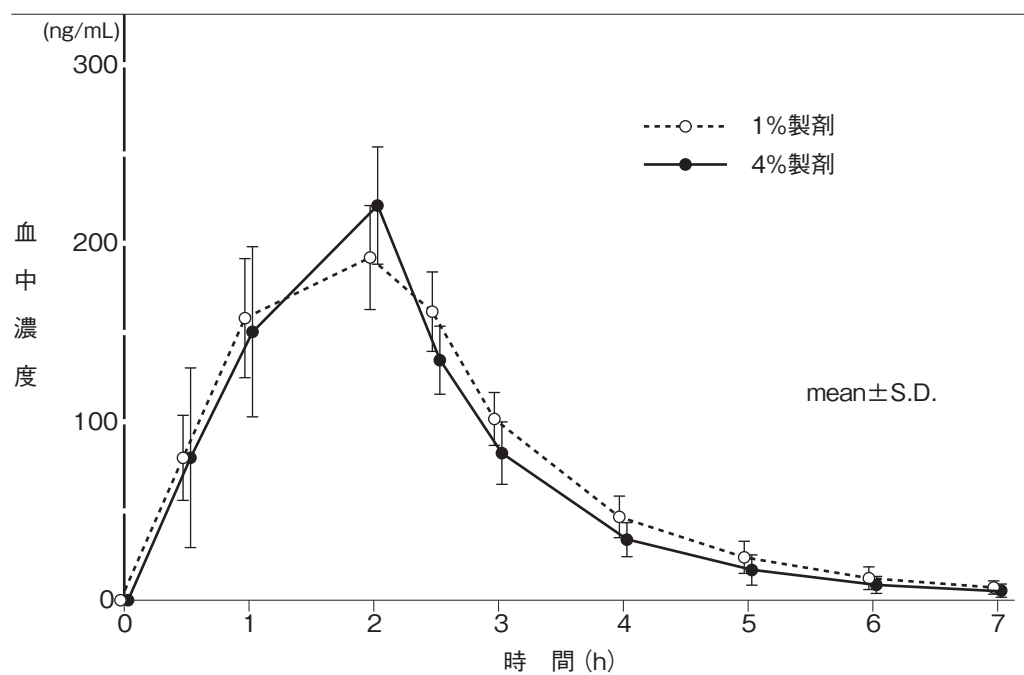
#### (4) 1%製剤と4%製剤の生物学的同等性

(参考) [イヌ]

ビーグル犬9頭に1%モルヒネ塩酸塩注射液あるいは4%モルヒネ塩酸塩注射液をクロスオーバー法によりそれぞれ16mg/body/2h持続皮下投与したときの血中濃度は、いずれも投与2時間後に最大濃度(約200ng/mL)を示し、その後比較的速やかに減少した。

また、両製剤間のパラメータについての統計学的な検定では、投与開始7時間後までの平均対流時間(MRT<sub>0-7</sub>)を除くT<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>及びAUCに有意な差は認められなかった。有意な差が認められたMRT<sub>0-7</sub>についても、両製剤の平均値の差は約5%であった。

##### ■ 1%製剤、4%製剤を持続皮下投与したときの血中濃度の推移



mean ± SD

##### ■ 薬物動態パラメータ

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-7</sub> (ng·h/mL)	MRT <sub>0-7</sub> (h)
1% 製剤	1.9 ± 0.3	194.6 ± 28.5	1.0 ± 0.2	550.7 ± 92.1	2.3 ± 0.1
4% 製剤	2.0 ± 0.0	222.8 ± 33.2	1.0 ± 0.2	514.6 ± 87.3	2.2 ± 0.2 *

mean ± SD、\* : p < 0.05 (vs. 1% 製剤)

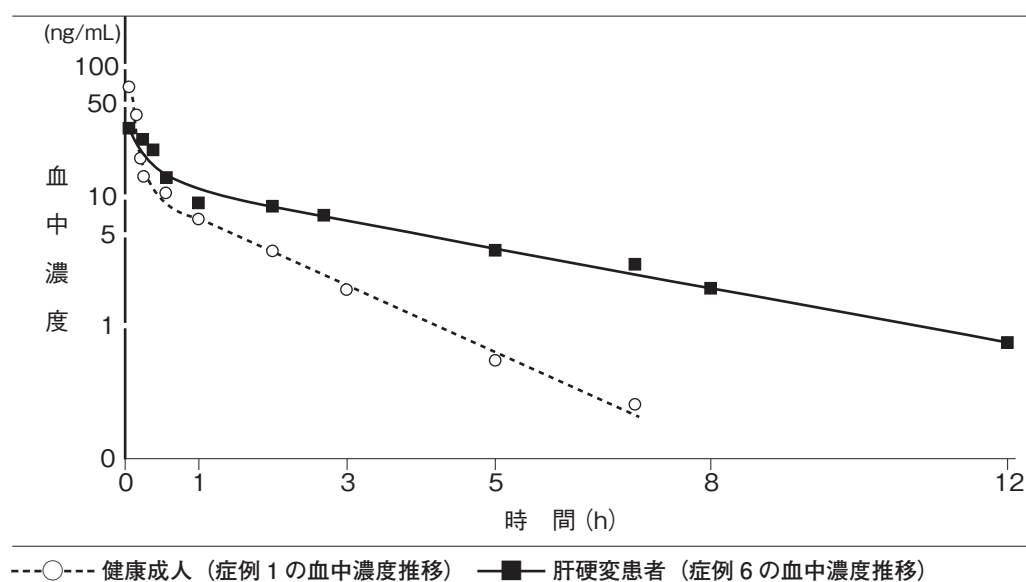
(MH-200 共同社内資料)

## (5) 肝機能障害患者での検討

[海外データ]

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)にモルヒネ塩酸塩水和物0.1mg/kgを静脈内投与したときの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<sup>74)</sup>。

### ■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・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

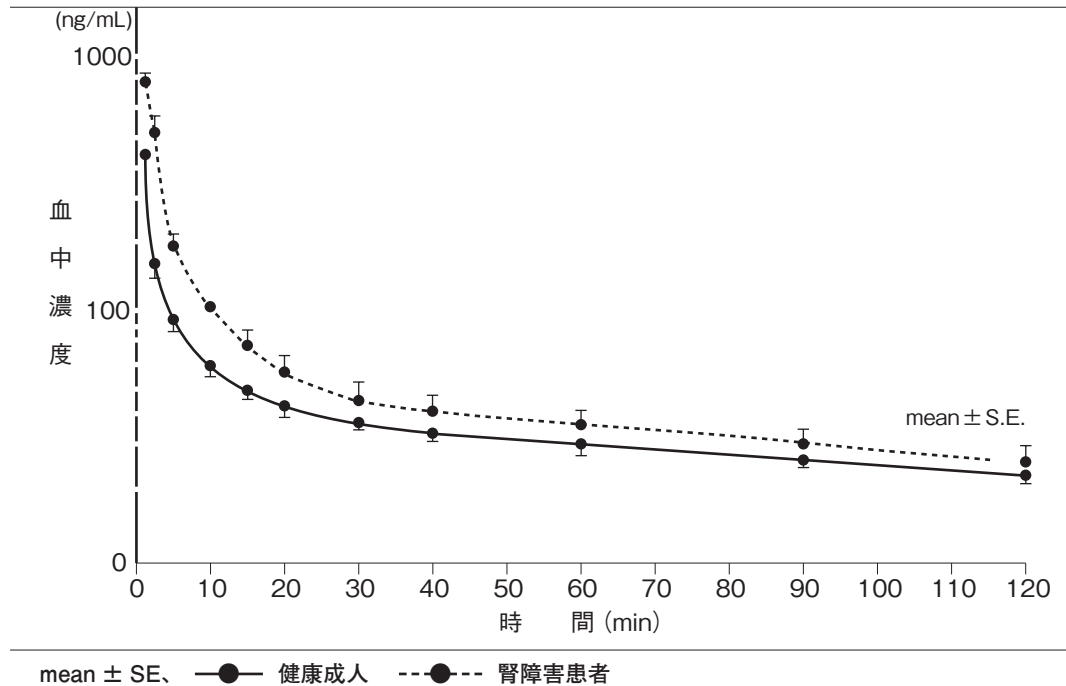


(6) 腎障害患者での検討

[海外データ]

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<sup>75)</sup>。

■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)

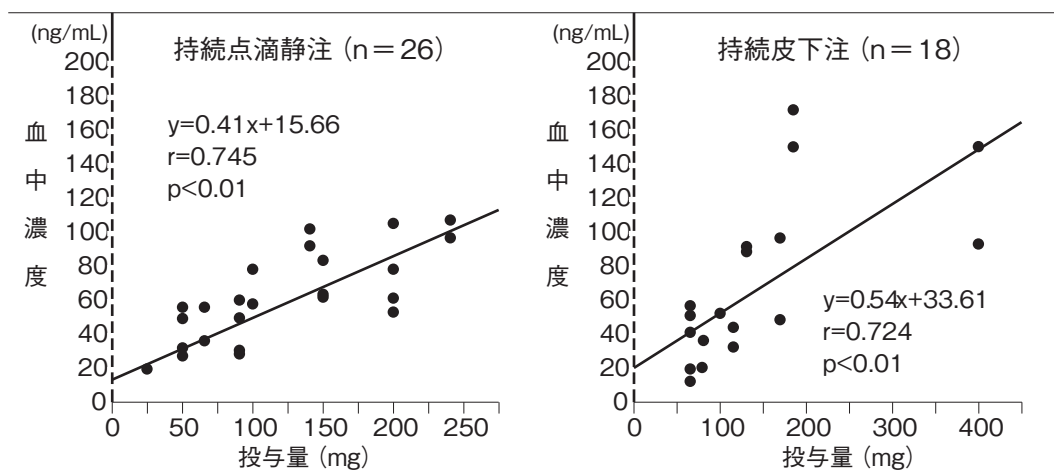
mean (範囲)、\* :  $p < 0.02$  (健康成人との比較、Wilcoxon rank sum test)

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

## (7) 血中濃度と投与量の関係

各種癌患者 23 例（年齢：33～68 歳）にモルヒネ塩酸塩水和物 25～400mg/24h を持続点滴静注あるいは持続皮下注したときの定常状態における血中モルヒネ濃度は、投与量と相関した<sup>9)</sup>。

### ■癌患者における血中濃度と投与量の関係



注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

## 1-4 中毒症状を発現する血中濃度

[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  $0.1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ 、平均値で  $0.9 \mu\text{g/mL}$  であった<sup>76)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### 2-1 吸収速度定数

該当資料なし

### 2-2 バイオアベイラビリティ

[海外データ]

健康成人 6 例にモルヒネ硫酸塩水和物 5mg を投与したとき、静注時、皮下注時、皮下持続注入時の AUC からみたバイオアベイラビリティはモルヒネで皮下注時  $113.6 \pm 16.9\%$ 、皮下持続注入時  $83.2 \pm 34.6\%$ 、morphine-6-glucuronide で皮下注時  $102.0 \pm 17.4\%$ 、皮下持続注入時  $74.5 \pm 22.2\%$ 、morphine-3-glucuronide で皮下注時  $104.1 \pm 32.5\%$ 、皮下持続注入時  $69.5 \pm 26.0\%$  であった (mean  $\pm$  SD)<sup>70)</sup>。

### 2-3 消失速度定数

[海外データ]

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  $\pm$  SD)<sup>77)</sup>。

## 2-4 クリアランス

---

[海外データ]

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 ± 408mL/min、皮下注で1385 ± 259mL/min、皮下持続注入で2125 ± 860mL/minであった（mean ± SD）<sup>70)</sup>。

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

## 2-5 分布容積

---

[海外データ]

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 ± 72L、皮下注で248 ± 74L、皮下持続注入で406 ± 229Lであった（mean ± SD）<sup>70)</sup>。

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

## 2-6 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>78)</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%<sup>\*</sup>）では低下した（mean ± SD、<sup>\*</sup>2例平均）<sup>79)</sup>。

## 3. 吸 収

---

VII-2-2 バイオアベイラビリティの項参照

## 4. 分 布

---

### 4-1 血液-脳関門通過性

---

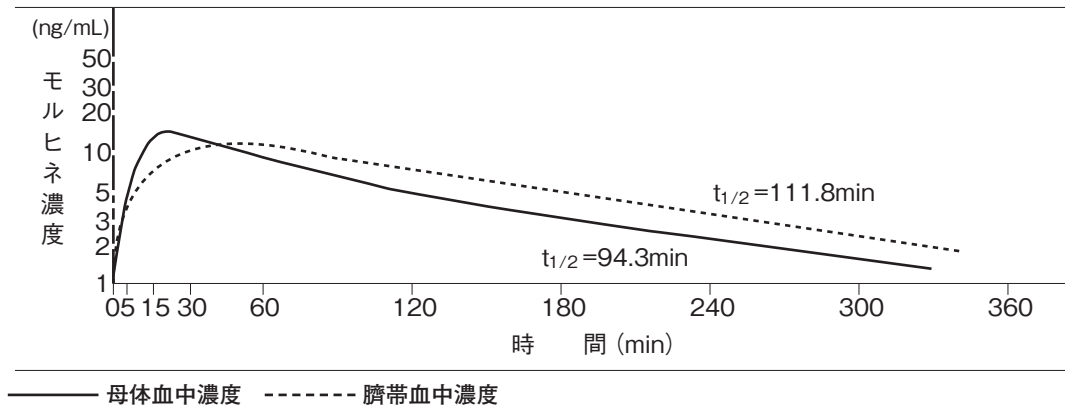
[海外データ]

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 ± 0.25倍、損傷の多い部分で血清の0.78 ± 0.28倍であった（mean ± SD）<sup>80)</sup>。

#### 4-2 胎児への移行性

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 ± 0.4ng/mL、15 分後 7.5 ± 1.9ng/mL、30 分後 10.5 ± 3.0ng/mL、45 分後にピークに達し、12.8 ± 3.4ng/mL となり、以後緩徐に減少した (mean ± SD)<sup>71)</sup>。

##### ■分娩時の臍帯血濃度の推移



[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>81)</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

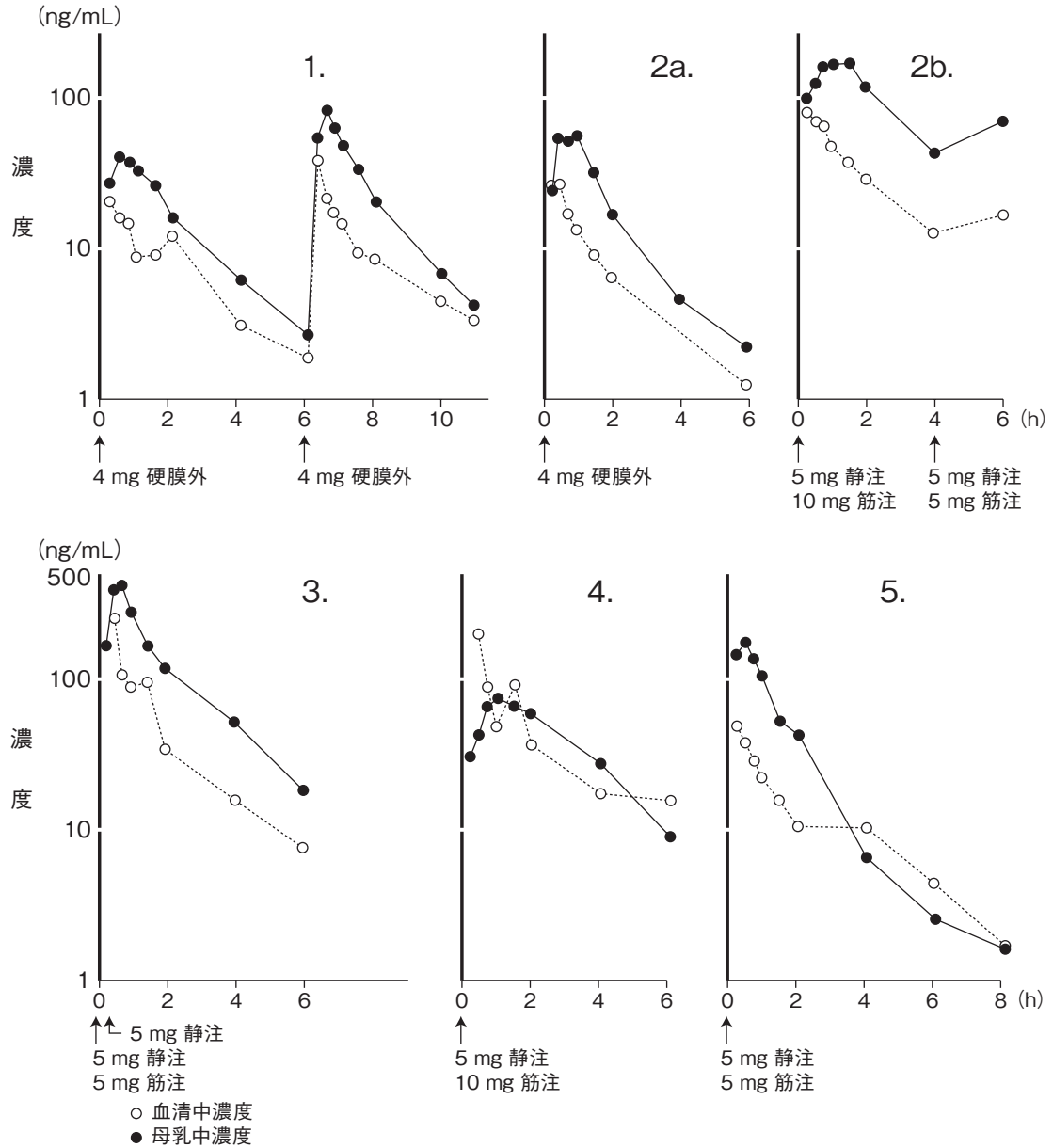
注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

### 4-3 乳汁中への移行性

[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母乳中濃度は下記のとおりであった<sup>82)</sup>。

#### ■血漿中、母乳中のモルヒネ濃度の推移

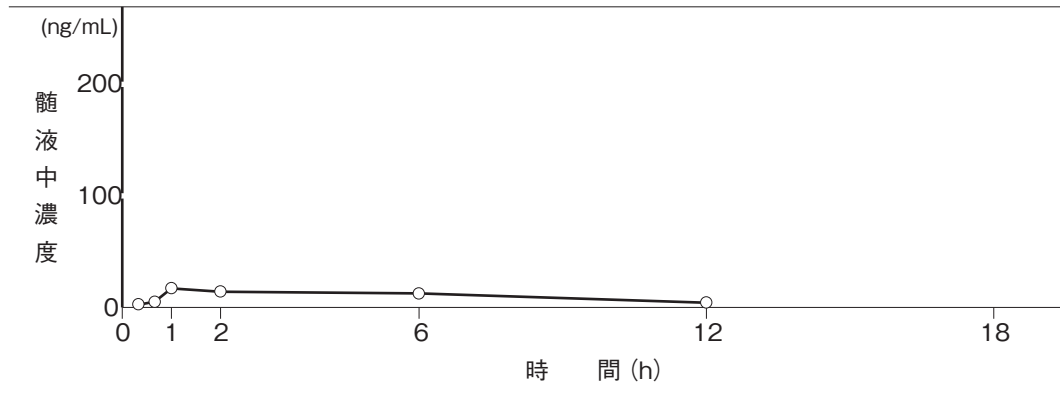


注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

#### 4-4 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>83)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



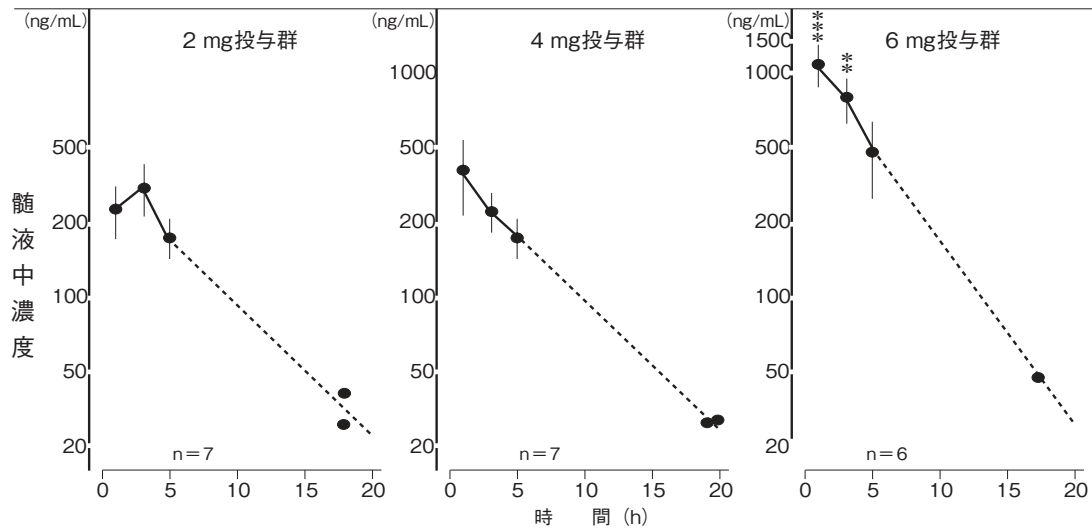
##### [海外データ]

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>84)</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</sub>~<sub>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>72)</sup>。

##### ■髄液中モルヒネ濃度の推移



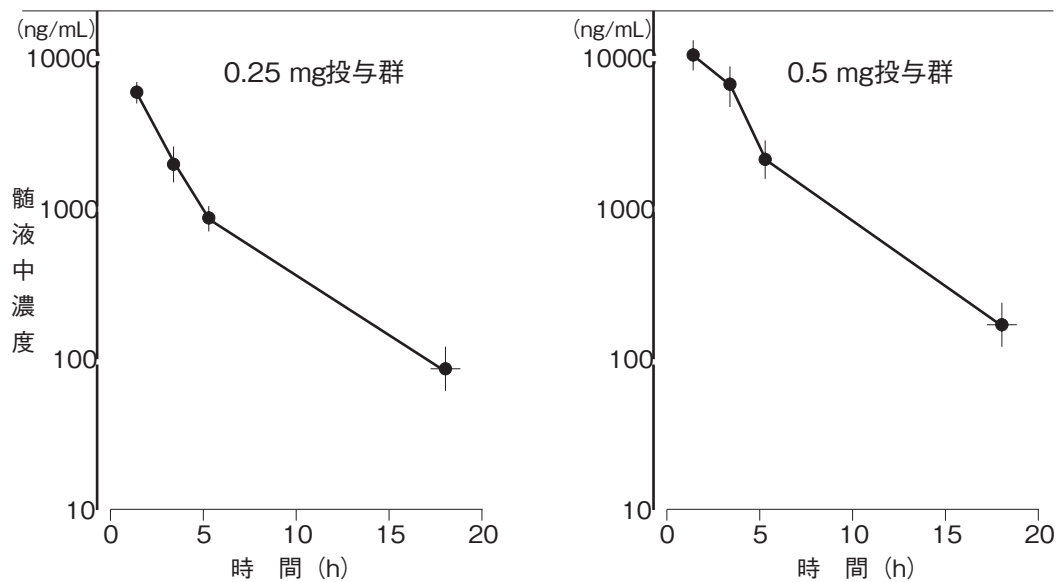
mean ± SE

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

[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、 $T_{12} \sim L_1$  あるいは  $L_1 \sim 2$  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>85)</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	$t_{1/2 \beta}$ (min)	$V_d$ (mL/kg)	CL ( $\mu$ L/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

#### 4-5 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 3.2  $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（平均 2.6  $\mu\text{g/g}$ ）、脳（平均 0.9  $\mu\text{g/g}$ ）及び胆汁（平均 32  $\mu\text{g/mL}$ ）に移行が認められた<sup>76)</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>86)</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>87)</sup>。

■イヌ (Non-tolerant dog<sup>\*\*</sup>) に静脈内投与したときの組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$  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 ( $\mu\text{g/g}$  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。



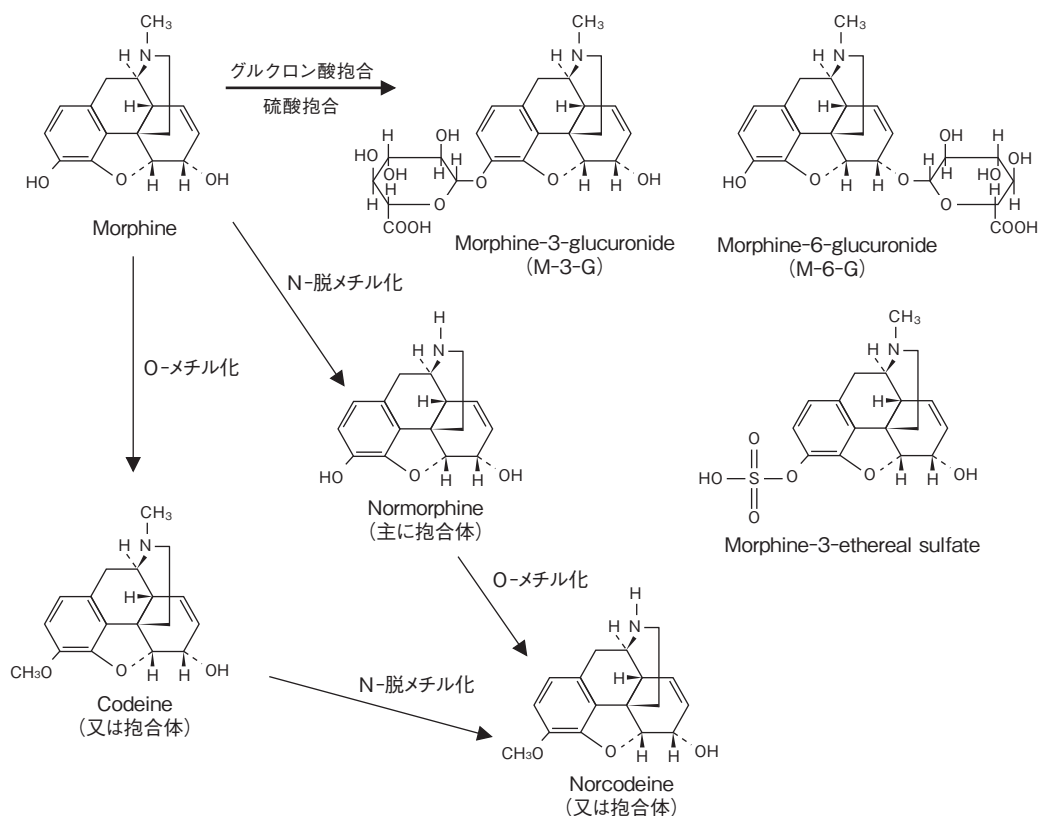
## 5. 代 謝

### 5-1 代謝部位及び代謝経路

[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<sup>88)</sup>。

#### ■ヒトにおけるモルヒネの推定代謝経路



### 5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

(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>89)</sup>。

### 5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### 5-4 代謝物の活性の有無及び比率

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 ethereal sulphateなどの代謝物にも活性が認められている。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

## 5-5 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<sup>90)</sup>。

### ■速度論的パラメータ

パラメータ	t <sub>1/2</sub> (h)	V <sub>d</sub> (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・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

## 6. 排泄

### 6-1 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。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-5575 廣川書店)

### 6-2 排泄率

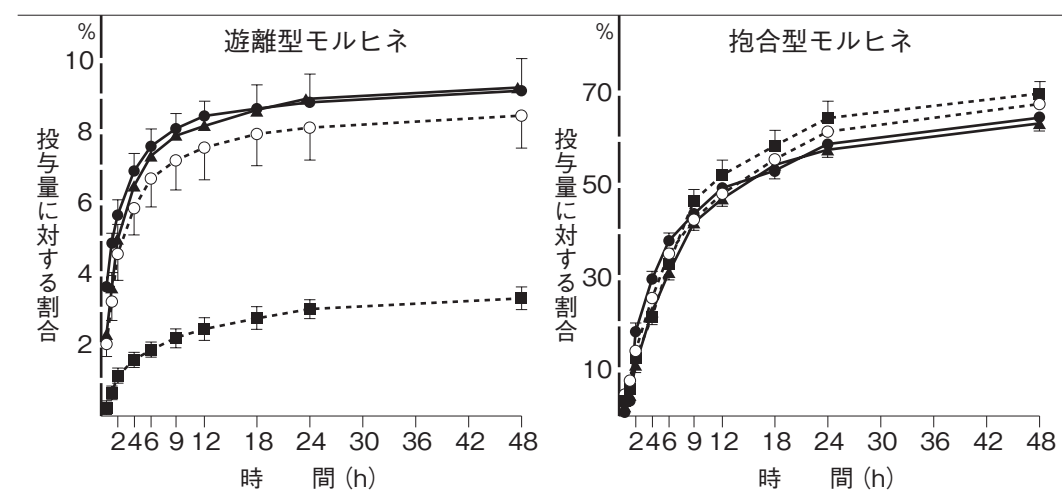
疼痛を訴える癌患者10例にモルヒネ硫酸塩徐放錠を内服あるいはモルヒネ塩酸塩注射液を持続点滴静注したときの投与24時間後の尿中排泄率は、遊離型モルヒネで2.8±1.8%、モルヒネ-3-グルクロナイドで56.4±15.5%、モルヒネ-6-グルクロナイドで17.9±4.9%と、投与法による差はみられなかった<sup>91)</sup>。

### 6-3 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>92)</sup>。

### ■累積尿中排泄率



mean ± SE、●— 静注 ▲— 皮下注 --○-- 筋注 --■-- 経口

注意：本剤の承認された用法・用量は「V-2.用法及び用量」の項を参照すること。

## 7. 透析等による除去率

### 7-1 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>93)</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

### 7-2 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>94)</sup>。

[海外データ]

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<sup>95)</sup>。

[海外データ]

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)<sup>96)</sup>。

### 7-3 直接血液灌流

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

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 2-1 禁忌内容とその理由

[皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通]

- (1) 重篤な呼吸抑制のある患者 [呼吸抑制を増強する。]
- (2) 気管支喘息発作中の患者 [気道分泌を妨げる。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者 [昏睡に陥ることがある。]
- (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。]
- (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。]
- (6) 急性アルコール中毒の患者 [呼吸抑制を増強する。]
- (7) アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- (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) 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（「相互作用」の項参照）

[硬膜外投与の場合]

- (1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]
- (2) 敗血症の患者 [敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]

[くも膜下投与の場合]

- (1) 注射部位又はその周辺に炎症のある患者 [化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]
- (2) 敗血症の患者 [敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]
- (3) 中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等）の患者 [くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。]
- (4) 脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者 [くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。]

#### 2-2 原則禁忌内容とその理由

[皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通]

細菌性下痢のある患者 [治療期間の延長をきたすおそれがある。]

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

#### [皮下及び静脈内投与の場合]

200mg 注射液（4%製剤）は、10mg あるいは 50mg 注射液（1%製剤）の 4 倍濃度であるので、1%製剤から 4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

#### [硬膜外投与の場合]

- (1) 200mg 注射液（4%製剤）は硬膜外投与には使用しないこと。
- (2) オピオイド系鎮痛薬を使用していない患者に対しては、初回投与時には、24 時間以内の総投与量が 10mg を超えないこと。
- (3) 硬膜外投与で十分な鎮痛効果が得られず、さらに追加投与が必要な場合には、患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。

#### [くも膜下投与の場合]

- (1) 200mg 注射液（4%製剤）はくも膜下投与には使用せず、原則として 10mg 注射液（1%製剤）を使用すること。
- (2) 患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。
- (3) 原則として追加投与や持続投与は行わないが、他の方法で鎮痛効果が得られない場合には、患者の状態を観察しながら、安全性上問題がないと判断できる場合にのみ、その実施を考慮すること。

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

- (1) 本剤（4%製剤）は、10mg あるいは 50mg 注射液（1%製剤）の 4 倍濃度であるので、1%製剤から 4%製剤への切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。
- (2) 本剤（4%製剤）は、皮下又は静脈内注射にのみ使用すること（硬膜外及びくも膜下投与には使用しないこと）。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### [皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通]

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]

- (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) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- (10) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (11) 新生児、乳児 (「小児等への投与」の項参照)
- (12) 衰弱者 [呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (13) 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 [排尿障害を増強することがある。]
- (14) 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。]
- (15) 痙攣の既往歴のある患者 [痙攣を誘発するおそれがある。]
- (16) 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。]
- (17) 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。]
- (18) ジドブジン (アジドチミジン) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

**[硬膜外投与の場合]**

- (1) 中枢神経系疾患 (髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等) の患者 [硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。]
- (2) 脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者 [硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。]
- (3) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者 [出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。]
- (4) 脊柱に著明な変形のある患者 [脊髄や神経根の損傷のおそれがある。]

**[くも膜下投与の場合]**

- (1) 血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者 [出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。]
- (2) 脊柱に著明な変形のある患者 [脊髄や神経根の損傷のおそれがある。]

**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**

**[皮下、静脈内、硬膜外及びくも膜下投与共通]**

- (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。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 眠気、眩暈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。

**[硬膜外投与の場合]**

- (1) 本剤の使用に際しては、初回投与あるいは導入時から、鎮痛状態が安定し、安全性上問題ないと判断できるまでは、**必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所**で、**厳重な管理の下に**使用すること。
- (2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。

- (3) 硬膜外腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので、十分に注意すること（「その他の副作用」の項参照）。

**[くも膜下投与の場合]**

- (1) 本剤の使用に際しては、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、**厳重な管理の下に使用すること。**
- (2) 重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。
- (3) くも膜下腔内留置カテーテルを介した投与により肉芽腫等の腫瘍が生じることがあるので、十分に注意すること（「その他の副作用」の項参照）。

**7. 相互作用**

**7-1 併用禁忌とその理由**

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリシクロ	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。 $\mu$ 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。

**7-2 併用注意とその理由**

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
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、 $\beta$ -遮断剤、 アルコール	相加的抑制作用により、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。
クマリン系抗凝血剤	クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。
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。モルヒネには腸管神経叢でのアセチルコリン遊離抑制作用、尿路平滑筋収縮作用があり、抗コリン作動性薬剤には消化管緊張、自動運動の抑制作用並びに膀胱括約筋を収縮させる傾向がある。
ジドブジン (アジドチミジン)	肝臓でのグルクロン酸抱合における競合的阻害により、ジドブジンのクリアランスが低下する。
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。オピオイド受容体に対する競合的阻害による。

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

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)

#### (1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 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。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。
- 2) **呼吸抑制**があらわれることがあるので、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、麻薬拮抗薬（ナロキソン、レバロルフアン等）が拮抗する。
- 3) **錯乱、せん妄**があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫**があらわれるとの報告がある。
- 5) 炎症性腸疾患の患者に投与した場合、**麻痺性イレウス、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 (いずれも頻度不明)

1) 循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
2) 精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
3) 消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇
4) 過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、掻痒感
5) 投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛、肉芽腫等の腫瘍
6) その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力

注) このような場合には投与を中止すること。



8-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

硬膜外及びくも膜下投与での副作用

○硬膜外投与での副作用

参考文献として提出した文献のうち副作用の頻度記載のあった文献 31 報の副作用発現頻度は下記のとおりである。

■硬膜外投与での副作用一覧

引用文献	合計	発現率 (%)	文献1 <sup>10)</sup>	文献2 <sup>12)</sup>	文献3 <sup>13)</sup>	文献4 <sup>15)</sup>	文献5 <sup>16)</sup>	文献6 <sup>17)</sup>	文献7 <sup>18)</sup>	文献8 <sup>20)</sup>	文献9 <sup>21)</sup>	文献10 <sup>22)</sup>	文献11 <sup>23)</sup>	文献12 <sup>24)</sup>	文献13 <sup>25)</sup>	文献14 <sup>27)</sup>
症例数 (N)	2311		336	167	78	258	49	20	251	45	80	28	34	25	25	121
悪心・嘔吐	339	15.4 (339/2207)	29	8	10	34	13	0	67	16	3	7	1	0	11	6
痒痒 (感)	154	8.2 (154/1868)	2	1	0	—	0	2	69	2	0	0	3	0	—	1
尿閉・排尿困難	148	7.4 (148/1991)	0	0	0	28	0	0	103	0	0	4	5	0	—	0
陶酔感	77	4.4 (77/1733)	0	0	0	—	31	0	46	0	0	0	0	0	—	0
傾眠	49	2.8 (49/1748)	4	0	0	—	0	15	0	0	0	0	0	0	—	0
頭痛	22	1.2 (22/1774)	0	5	4	—	0	1	8	0	0	0	0	0	—	0
呼吸抑制	24	1.1 (24/2267)	4	0	0	7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
めまい・幻覚	12	0.7 (12/1733)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	6
発熱・発汗	17	1.0 (17/1733)	0	7	4	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
冷寒	7	0.4 (7/1733)	7	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
顔面紅潮	6	0.3 (6/1733)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
鎮静	3	0.2 (3/1733)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	3
腸蠕動の抑制	4	0.2 (4/1748)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
発疹	2	0.1 (2/1733)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	2
悪寒	1	0.1 (1/1733)	0	0	1	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
口渇	9	0.5 (9/1759)	0	1	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
腹部膨満感	1	0.1 (1/1733)	0	1	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
血圧低下	60	3.2 (60/1857)	43	0	0	—	0	3	0	0	0	0	0	12	—	0
血圧上昇	39	2.1 (39/1857)	36	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
カテーテルの問題	2	0.1 (2/1774)	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0
その他	3	0.2 (3/1733)	2	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	—	1
副作用合計	979	42.4 (979/2311)	127 <sup>※2)</sup>	23	19	69	44 <sup>※1)</sup>	22 <sup>※1)</sup>	293 <sup>※1)</sup>	18 <sup>※2)</sup>	3	11	9	12	11	19
発現率 (%)			34.7	13.8	24.4	26.7	89.8	110.0	116.7	40.0	3.8	39.3	26.5	48.0	44.0	15.7

※1：有害事象合計は発現件数で集計した（重複あり）。

※2：有害事象の発現件数は発現率から逆算した。

—は観察していない項目を示す。

引用文献	文献15 <sup>28)</sup>	文献16 <sup>29)</sup>	文献17 <sup>30)</sup>	文献18 <sup>31)</sup>	文献19 <sup>32)</sup>	文献20 <sup>33)</sup>	文献21 <sup>34)</sup>	文献22 <sup>35)</sup>	文献23 <sup>36)</sup>	文献24 <sup>37)</sup>	文献25 <sup>38)</sup>	文献26 <sup>39)</sup>	文献27 <sup>40)</sup>	文献28 <sup>41)</sup>	文献29 <sup>44)</sup>	文献30 <sup>45)</sup>	文献31 <sup>47)</sup>
症例数 (N)	56	90	25	34	60	41	20	140	30	13	96	26	14	40	20	15	44
悪心・嘔吐	25	15	0	22	8	20	—	8	3	5	5	3	0	—	12	8	—
痒痒 (感)	25	7	0	0	8	—	—	7	0	10	7	2	2	—	6	—	—
尿閉・排尿困難	0	0	2	4	0	—	—	2	0	—	—	—	0	—	0	—	—
陶酔感	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
傾眠	0	0	0	0	2	—	—	0	16	—	—	—	2	—	0	10	—
頭痛	0	0	0	0	0	3	—	0	0	—	—	1	0	—	0	—	—
呼吸抑制	0	7	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	—
めまい・幻覚	0	0	0	3	0	—	—	3	0	—	—	—	0	—	0	—	—
発熱・発汗	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	6	—	—
冷寒	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
顔面紅潮	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	6	—	—
鎮静	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
腸蠕動の抑制	0	0	0	2	0	—	—	0	0	—	—	—	2	—	0	0	—
発疹	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
悪寒	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
口渇	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	2	0	—	6	—	—
腹部膨満感	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
血圧低下	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	—	0	2	—	0	—	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	—	0	0	0	—	0	0	—	0	—	3
カテーテルの問題	0	0	0	0	0	2	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
その他	0	0	0	0	0	—	—	0	0	—	—	—	0	—	0	—	—
副作用合計	50 <sup>※1,2)</sup>	29	2	31 <sup>※1,2)</sup>	20	26 <sup>※2)</sup>	0	20	19	15 <sup>※1)</sup>	12 <sup>※2)</sup>	9 <sup>※1)</sup>	8 <sup>※1)</sup>	1	36 <sup>※1)</sup>	18 <sup>※1)</sup>	3
発現率 (%)	89.3	32.2	8.0	91.2	33.3	63.4	0.0	14.3	63.3	115.4	12.5	34.6	57.1	2.5	180.0	120.0	6.8

※1：有害事象合計は発現件数で集計した（重複あり）。

※2：有害事象の発現件数は発現率から逆算した。

—は観察していない項目を示す。

○くも膜下投与での副作用

参考資料として提出した文献のうち副作用の頻度記載のあった文献 14 報の副作用発現頻度は下記のとおりである。

■くも膜下投与での副作用一覧

引用文献	合計	発現率 (%)	文献1 <sup>91,98)</sup>	文献2 <sup>9)</sup>	文献3 <sup>50)</sup>	文献4 <sup>91,91)</sup>	文献5 <sup>91,92)</sup>	文献6 <sup>91,93)</sup>	文献7 <sup>94)</sup>	文献8 <sup>95)</sup>	文献9 <sup>96)</sup>	文献10 <sup>97)</sup>	文献11 <sup>98)</sup>	文献12 <sup>99)</sup>	文献13 <sup>100)</sup>	文献14 <sup>101)</sup>
症例数 (N)	1352		69	144	100	270	140	29	130	86	78	56	43	18	61	128
悪心 (嘔気)・嘔吐	453	33.5	57	58	28	80	36	12	77	59	10	24	4	7	1	—
痒痒 (感)	303	22.4	56	1	—	66	42	—	—	29	43	40	21	4	1	—
尿閉・排尿困難	0	0.0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
陶酔感 (多幸感含む)	4	0.3	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
傾眠	16	1.2	—	—	—	—	16	—	—	—	—	0	—	—	—	—
頭痛	0	0.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—
呼吸抑制	24	1.8	0	2	1	2	—	0	—	—	—	0	—	2	8	9
めまい・幻覚	3	0.2	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧低下	0	0.0	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	0	—	—
その他	9	0.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9*	—
副作用合計	812	60.1	117	59	29	148	96	15	77	88	53	64	25	13	19	9
発現率 (%)			169.6	41.0	29.0	54.8	68.6	51.7	59.2	102.3	67.9	114.3	58.1	72.2	31.1	7.0

※ 1：嘔気・嘔吐が別集計となっており、重複集計すると症例数を超えるため、嘔気のみを頻度を示した。

※ 2：悪心・嘔吐が別集計となっており、重複集計すると症例数を超えるため、悪心のみを頻度を示した。

※ 3：有害事象についての記述がある 0.15 mg 群と 0.2mg 群のみを集計した。

—は観察していない項目を示す。

\*：褥創

8-3 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8-4 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

◇禁忌

アヘンアルカロイドに対し過敏症の患者

◇その他副作用

発疹、痒痒感があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者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。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験 (マウス、ラット) で催奇形作用が報告されている。]
- (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<sup>97)</sup>。
- (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<sup>98)</sup>。
- (4) 授乳中の婦人には、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。]

## 11. 小児等への投与

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。]

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

- (1) 徴候・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。
- (2) 処置：過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。
  - 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
  - 2) 麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）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。
  - 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

- (1) 調製時：低温下では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。
- (2) 皮下及び静脈内投与時：  
投与経路：モルヒネ製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。  
投与速度：静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。[急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがある。]
- (3) 硬膜外投与時：  
調製時：5～10mLの生理食塩液等に希釈し投与すること。持続投与する場合には、生理食塩液等に希釈し投与すること。  
投与时：
  - 1) 注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。

2) 試験的に注入 (test dose) し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。

(4) くも膜下投与時：

**調製時：**生理食塩液等に希釈し投与すること。なお、本剤と混合又は希釈する液の種類及び比重により鎮痛効果の持続時間、鎮痛領域（分節性）に違いが生じる可能性があるため、疼痛の種類、患者の状態に応じて適切な希釈液を選択すること。

**投与時：**

1) 髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること（脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。）

2) まれに脊髄神経障害があらわれることがあるため、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。

(5) **アンプルカット時：**本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(6) **患者等に対する指導：**本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却する等の処置について適切に指導すること。

**モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」**

(1) **調製時：**低温では結晶が析出することがあるため、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。

(2) **投与経路：**モルヒネ製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。

(3) **アンプルカット時：**本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(4) **投与速度：**静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。[急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがある。]

(5) **患者等に対する指導：**本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却する等の処置について適切に指導すること。

眠気、眩暈が起こることがあるため、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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

## Ⅹ：非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

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<sup>99) 100)</sup>。

#### ■モルヒネの一般薬理の概要<sup>99)</sup>

試験項目	動物	症状
中枢神経系	一般症状 <sup>100)</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：著名な影響なし 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
呼吸・循環器系	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
	嘔吐作用	イヌ（筋注） 0.3～3mg/kg：2～10分後に催吐作用
消化器系	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 <sup>100)</sup> ：一過性的上昇 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：一過性的増加後減少 1～10mg/kg：5.2～14.5cmH <sub>2</sub> O上昇 1、3mg/kg：約53%増加 0.3、1mg/kg：約32%、60%増加
	胆汁分泌・oddi筋 小腸運動 <sup>100)</sup> 大腸運動 <sup>100)</sup>	ウサギ（静注） イヌ（静注） イヌ（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 0.03、0.1mg/kg：亢進 1、3mg/kg：抑制 0.03～3mg/kg：亢進
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	

## 2. 毒性試験

### 2-1 単回投与毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg) <sup>101)</sup> <sup>102)</sup>

投与経路 \ 動物種	マウス <sup>101)</sup>	ラット <sup>102)</sup>
静注	258	265
皮下注	456	480

### 2-2 反復投与毒性試験

該当資料なし

### 2-3 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>103)</sup>。

### 2-4 その他の特殊毒性

#### (1) 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>104)</sup>。

#### (2) 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(快感)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

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

栗山 欽也, 他編：医科薬理学（第3版）1998, 230 南山堂

## ■ naloxone による退薬症候誘発試験後の退薬症状<sup>105)</sup>

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

\*\* :  $p < 0.01$ 、\* :  $p < 0.05$  (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。

### (3) 局所刺激性試験

#### 1) 単回投与試験

モルヒネ 0.07mg/kg をイヌの腰仙椎硬膜外腔に単回投与したとき、局所刺激性は認められなかった<sup>106)</sup>。

#### 2) 反復投与試験

モルヒネ塩酸塩水和物 20mg を 1 日 1 回 8 日間、ヤギの腰椎硬膜外腔に反復投与したとき、硬膜外組織にびまん性の炎症性反応、線維性膜の近位に慢性の炎症反応及び線維化などの変化がみられ、これらの変化は生理食塩液投与群に比べて程度が強かった。これらの変化については、高濃度のモルヒネ溶液を反復投与したことによるものと考えられた<sup>107)</sup>。



## X：取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限 \_\_\_\_\_  
外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)
2. 貯法・保存条件 \_\_\_\_\_  
室温保存。開封後も光を遮り保存すること。
3. 薬剤取扱い上の注意点 \_\_\_\_\_  
劇薬、麻薬、注意—医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件 \_\_\_\_\_  
該当しない
5. 包 装 \_\_\_\_\_  
モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」：10 管  
モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」：5 管、10 管  
モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」：5 管
6. 同一成分・同効薬 \_\_\_\_\_  
同一成分薬：  
モルヒネ塩酸塩水和物原末（武田、第一三共）、モルヒネ塩酸塩注射液（塩野義、第一三共）、  
アンペック注（大日本住友）、プレペノン注（テルモ）、パシーフカプセル（武田）、モルヒネ  
塩酸塩錠（大日本住友）、オプソ内服液（大日本住友）、アンペック坐剤（大日本住友）  
同効薬：  
アヘンアルカロイド塩酸塩、コデインリン酸塩水和物等
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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」	2009年3月10日*	22100AMX00485**
モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」		22100AMX00486**
モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」		22100AMX00487**

※販売名変更による。

旧販売名	承認年月日	承認番号	承認年月日	承認番号
塩酸モルヒネ注射液 (10mg)	1985年 12月 26日	(60AM) 6429	2001年 8月 24日	21300AMZ00657
塩酸モルヒネ注射液 (50mg)	1995年 3月 8日			21300AMZ00658
塩酸モルヒネ注射液 (200mg)	2001年 2月 14日	(13AM) 94	—	—

## 9. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
モルヒネ酸塩注射液 10mg 「タケダ」	1950年 9月 1日
モルヒネ酸塩注射液 50mg 「タケダ」	1995年 6月 2日
モルヒネ酸塩注射液 200mg 「タケダ」	2001年 7月 6日

## 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 1995年3月8日に以下の承認を取得した。

- 効能・効果：「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」
- 用法・用量：「激しい疼痛を伴う各種癌において持続点滴静注又は持続皮下注をする場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回50～200mgを投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」
- 剤形追加：モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」

(2) 2001年2月14日に以下の承認を取得した。

剤形追加：モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」

(3) 2004年12月7日に以下の承認を取得した。

- 用法・用量：モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」、モルヒネ塩酸塩 50mg 「タケダ」に硬膜外投与及びくも膜下投与の用法・用量
- 効能・効果：「激しい疼痛を伴う各種癌における鎮痛」から「中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」に変更

## 11. 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

## 12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

---

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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

---

モルヒネ塩酸塩注射液 10mg 「タケダ」 : 8114401A1015

モルヒネ塩酸塩注射液 50mg 「タケダ」 : 8114401A2011

モルヒネ塩酸塩注射液 200mg 「タケダ」 : 8114401A3018

15. 保険給付上の注意

---

該当しない

## Ⅺ：文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) Drustrup J., et al. : *Int. J. Pharm.* 1991, **71** : 105
- 2) 麻薬技術委員会 : *医薬品研究* 1992, **23** : 649
- 3) Patel J.A., et al. : *Am. J. Hosp. Pharm.* 1966, **23** : 409
- 4) Baker D.E., et al. : *Am. J. Hosp. Pharm.* 1985, **42** : 1352
- 5) Parker W.A., : *Can. J. Hosp. Pharm.* 1976, **29** : 91
- 6) Nieves-Cordero A.L., et al. : *Am. J. Hosp. Pharm.* 1985, **42** : 1108
- 7) Pugh C.B., et al. : *Am. J. Hosp. Pharm.* 1991, **48** : 123
- 8) Chandler S.W., et al. : *J. Pain Symptom Manage.* 1996, **12** : 168
- 9) 山村秀夫, 他 : *基礎と臨床* 1993, **27** : 5403
- 10) 笠間晁彦 : *麻酔* 1997, **46** : 1071
- 11) 中村匡信, 他 : *臨床麻酔* 1988, **12** : 29
- 12) 畑田淳一, 他 : *防衛衛生* 1981, **28** : 333
- 13) 松下真理, 他 : *産科と婦人科* 1982, **49** : 1711
- 14) 白瀬真理, 他 : *麻酔* 1982, **31** : 872
- 15) 鈴木正典, 他 : *麻酔* 1985, **34** : 676
- 16) 武田昭平, 他 : *昭医会誌* 1985, **45** : 471
- 17) 高田基志, 他 : *臨床麻酔* 2000, **24** : 654
- 18) 荒木常男 : *外科治療* 2001, **84** : 357
- 19) 猪野順一, 他 : *埼玉県医学会誌* 1986, **21** : 296
- 20) 松田史彦, 他 : *麻酔* 1990, **39** : 1503
- 21) 久場良也, 他 : *麻酔* 1984, **33** : 115
- 22) 曾我武久, 他 : *臨床麻酔* 1984, **8** : 309
- 23) 高橋健二, 他 : *麻酔と蘇生* 1988, **24** : 315
- 24) 橋本恵二, 他 : *臨床麻酔* 1983, **7** : 749
- 25) 矢尾光憲, 他 : *麻酔* 1983, **32** : 1241
- 26) Samuelsson H. and Hedner T. : *Pain* 1991, **46** : 3
- 27) Samuelsson H., et al. : *J. Pain Symptom Manage.* 1995, **10** : 105
- 28) 長谷川隆一, 他 : *臨床麻酔* 1997, **21** : 183
- 29) 福地貴彦, 他 : *日本消化器外科学会雑誌* 1996, **29** : 960]
- 30) 下山直人, 他 : *Pain Clinic* 1990, **11** : 186
- 31) 野田淳子, 他 : *麻酔と蘇生* 1988, **24** : 21
- 32) 斉藤洋司, 他 : *麻酔* 1988, **37** : 47
- 33) 近藤潤夫, 他 : *麻酔* 1997, **46** : 1078
- 34) 藤原桂子, 他 : *Pain Clinic* 1992, **13** : 809
- 35) 荒木啓介, 他 : *外科* 1992, **54** : 753
- 36) 金子隆幸, 他 : *麻酔* 1981, **30** : 814

- 37) 加藤利政, 他 : 臨床麻酔 1985, 9 : 1319
- 38) 宮内善豊, 他 : 社会保険医学雑誌 2000, 40 : 64
- 39) 田中幸雄, 他 : ICU と CCU 1985, 9 : 333
- 40) 瀧健治, 他 : 日本臨床麻酔学会誌 1985, 5 : 343
- 41) 佐倉伸一, 他 : 日本臨床麻酔学会誌 1989, 9 : 294
- 42) 森隆生, 他 : 産科と婦人科 1984, 51 : 1721
- 43) 岡龍弘, 他 : 麻酔 1984, 33 : 1377
- 44) 森隆生, 他 : 産婦人科の実際 1987, 36 : 513
- 45) 矢尾光憲, 他 : 麻酔 1981, 30 : 1168
- 46) 村川徳昭, 他 : 麻酔 1990, 39 : 728
- 47) 津野恭司, 他 : 臨床麻酔 1990, 14 : 949
- 48) 晴山仁志, 他 : 産科と婦人科 1982, 49 : 1584
- 49) 佐藤紀, 他 : 麻酔 1992, 41 : 1517
- 50) 川口吉昭, 他 : 和歌山赤十字病院医学雑誌 1985, 3 : 36
- 51) 藤本次良, 他 : 産婦人科治療 1984, 49 : 657
- 52) 藤本次良, 他 : 産婦人科の進歩 1983, 35 : 565
- 53) 池内正憲, 他 : 産婦人科治療 1981, 42 : 19
- 54) 佐藤えり子, 他 : 大阪市勤務医師会研究年報 1983, 13 : 261
- 55) 佐藤えり子, 他 : 大阪市勤務医師会研究年報 1986, 16 : 307
- 56) 佐藤えり子, 他 : 臨床麻酔 1992, 16 : 572
- 57) 成松昭夫, 他 : 臨床婦人科産科 1992, 46 : 1390
- 58) 佐藤えり子, 他 : 大阪市勤務医師会研究年報 1989, 19 : 385
- 59) 遠田正治 : 順天堂医学 1980, 26 : 146
- 60) 大中仁彦, 他 : 臨床麻酔 1997, 21 : 926
- 61) 高山瑩 : 関東整形災害外科学会雑誌 1982, 13 : 572
- 62) 福田妙子, 他 : 日本臨床麻酔学会誌 1987, 7 : 299
- 63) 野崎正勝 : 日本薬剤師会雑誌 1995, 47 : 351
- 64) Martin W.R., et al. : *Physiol. Pharmacol.* 1963, 1 : 275
- 65) Eddy N.B. : *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 1932, 45 : 339
- 66) Eddy N.B. : *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 1934, 51 : 35
- 67) Neumann P.B. et al. : *Pain* 1982, 13 : 247
- 68) Graves D.A., et al. : *Clin. Pharm.* 1985, 4 : 41
- 69) Dahlström B., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979, 26 : 354
- 70) Stuart-Harris R., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 49 : 207
- 71) 松林滋 : 麻酔 1986, 35 : 1347
- 72) Nordberg G., et al. : *Anesthesiology* 1983, 58 : 545
- 73) Ghauvin M., et al. : *Br. J. Anaesth.* 1982, 54 : 843
- 74) Mazoit J.X., et al. : *Anesth. Analg.* 1987, 66 : 293
- 75) Aitkenhead A.R., et al. : *Br. J. Anaesth.* 1984, 56 : 813

- 76) Irely N.S., et al. : Am. J. Clin. Pathol. 1974, **61** : 778
- 77) Säwe J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1981, **30** : 629
- 78) Olsen G.D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975, **17** : 31
- 79) Olsen G.D., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975, **17** : 677
- 80) Ederoth P., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2003, **57** : 427
- 81) Gerdin E., et al. : J. Perinat. Med. 1990, **18** : 305
- 82) Feilberg V.L., et al. : Acta Anaesth. Scand. 1989, **33** : 426
- 83) 五郎丸毅, 他 : 麻酔 1980, **29** : 1526
- 84) Nordberg G., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, **27** : 677
- 85) Nordberg G., et al. : Anesthesiology 1984, **60** : 448
- 86) Christopoulos G.N., et al. : J. Chromatogr. 1972, **65** : 507
- 87) Woods L.A. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1954, **112** : 158
- 88) Boerner U., et al. : Drug Metab. Rev. 1975, **4** : 39
- 89) Projean D., et al. : Xenobiotica 2003, **33** : 841
- 90) Osborne R., et al. : Lancet 1988, **1** (8589) : 828
- 91) 加賀谷肇, 他 : TDM 研究 1995, **12** : 285
- 92) Brunk S.F., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974, **16** : 51
- 93) Pauli-Magnus C., et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 1999, **14** : 903
- 94) Bion J.F., et al. : Intensive Care Med. 1986, **12** : 359
- 95) Bastani B., et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 1997, **12** : 2802
- 96) Iversen J., et al. : J. Am. Soc. Nephrol. 1996, **7** : 1515
- 97) Perlstein M.A., et al. : J. Am. Med. Assoc. 1947, **135** : 633
- 98) Wilson M.G. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1962, **83** : 818
- 99) 新谷成之, 他 : 日薬理誌 1982, **79** : 173
- 100) 飯塚宏美, 他 : 実中研・前臨床研究報 1981, **7** : 279
- 101) Way E.L. : Fed. Proc. 1967, **26** : 1115
- 102) Merlevede E., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1958, **115** : 213
- 103) Harpel H. S., et al. : J. Pharm. Sci. 1968, **57** : 1590
- 104) Das R.K., et al. : Indian J. Med. Res. 1982, **75** : 112
- 105) 鈴木勉, 他 : 日薬理誌 1984, **84** : 19
- 106) King F.G., et al. : Can. Anaesth. Soc. J. 1984, **31** : 268
- 107) Larsen J.J., et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1986, **58** : 5

## 2. その他の参考文献

---

体内動態については下記の総説をご参照ください。

Glare P.A., et al. : 「Clinical Pharmacokinetics of Morphine」  
Ther. Drug Monit. 1991, **13** : 1

## XII：参考資料

### 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。

## XIII：備 考

その他の参考資料

該当しない



